

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS.

Année 1932-1933.

N° 5.

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE DE LA MÉTHYLATION DES AMINES
PAR L'ALDÉHYDE FORMIQUE

THÈSE

Pour l'obtention
du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le Décembre 1932

PAR

Jean MESROBIAN

Pharmacien
Ancien Interne des Hôpitaux.

JURY { MM. A. BÉHAL, *Président.*
M. SOMMELET, *Professeur.*
DELABY, *Agrégé.*

PARIS

GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE
Quai des Grands-Augustins, 55

1932

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS.

Année 1932-1933.

N° 3.

CONTRIBUTION

A

L'ÉTUDE DE LA MÉTHYLATION DES AMINES

PAR L'ALDÉHYDE FORMIQUE

THÈSE

Pour l'obtention

du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le Décembre 1932

PAR

Jean MESROBIAN

Pharmacien

Ancien Interne des Hôpitaux.

JURY { MM. A. BÉHAL, *Président.*
M. SOMMELET, *Professeur.*
DELABY, *Agrégé.*

PARIS

GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Quai des Grands-Augustins, 55

1932

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION.

MM. P. GUÉRIN, Doyen, *, * I.
 P. LEBEAU, Assesseur, O. *, * I.
 P. DESPORT, Secrétaire, *, * I.

PROFESSEURS.

MM. BÉHAL, Membre de l'Institut, G. O. *, * I.	Chimie organique.
GUÉRIN, *, * I.	Botanique générale.
PERROT, O. *, * I.	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIÈRE, O. *, * I.	Zoologie.
LEBEAU, O. *, * I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, *, * I.	Chimie analytique.
GORIS, *, * I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, *, * I.	Physique.
H. DAMIENS, *, * I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. *, * I.	Chimie biologique.
SOMMELET, *, * I.	Hydrologie et Hygiène.
LUTZ, *, * I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, * I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. *, * I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire: M. RADAIS, O. *, * I.

Professeurs honoraires :

MM. DELÉPINE, O. *, * I., GUERBET, O. *, * I.

CHARGÉS DE COURS.

MM. MARC HONNORAT, *, * I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. *, * I.	Pharmacodynamie.
DELABY, *, * I.	Minéralogie.
PICON, * I.	Chimie minérale.
BACH, * I.	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

MM. DELABY, *, * I.	MM. MASGRÉ, * I.	MM. BEDEL, * I.
PICON, * I.	FLEURY, * I.	RÉGNIER, * I.
	BACH, * I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES.

MM. BEDEL, * I., <i>agrégé</i> , chargé des T. P. de 1 ^{re} année.	Chimie générale.
FLEURY, * I. et RÉGNIER, * I. : <i>agrégés</i> , chargés des travaux de.	Chimie analytique.
SOUÈGES, * I.	Micrographie.
LEROUX, * I.	Physique.
DEVAL, *, * I.	Microbiologie.
DELABY, *, * I., PICON, * I., et MASGRÉ, * I., <i>agrégés</i> , chargés des.	Travaux généraux de 4 ^e année.

Bibliothécaire en chef: M. BERNARD, * I.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BÉHAL

MEMBRE DE L'INSTITUT ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
GRAND OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Respectueux hommage.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. SOMMELET

PHARMACIEN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

En témoignage de profonde gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUX MIENS

Affectueusement.

THÈSE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

MÉTHYLATION DES AMINES

PAR L'ALDÉHYDE FORMIQUE

INTRODUCTION.

E. Roth ⁽¹⁾ montrait, en 1870, que les aldéhydes réagissent sur les amides des acides organiques en donnant naissance à des produits de condensation résultant de l'entrée en jeu d'une molécule d'aldéhyde et de deux molécules d'amide, avec élimination d'une molécule d'eau.

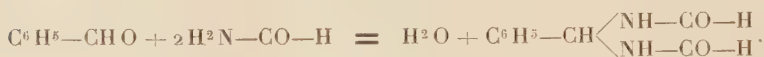
L'aldéhyde benzoïque, par exemple, opposé à l'amide acétique, conduisait ainsi à la benzyldène-diacétamide selon l'équation suivante :



Le même aldéhyde se comportait d'une façon semblable vis-à-vis des amides butyrique et benzoïque.

⁽¹⁾ E. ROTH, *Ann. Chem.*, t. 154, 1870, p. 72.

Quelques années plus tard, Leuckart ⁽¹⁾ étendait l'application de cette réaction, en utilisant la plus simple des amides dérivées des acides acycliques saturés : l'amide formique; dans ce cas, l'aldéhyde benzoïque devait le conduire, suivant le processus indiqué, à la benzylidène-diformiamide :



Il voyait même plus loin et nourrissait l'espoir que le produit ainsi formé serait suffisamment instable pour pouvoir, sous l'action de la chaleur, engendrer la benzylidène-imine, $\text{C}^6\text{H}^5\text{—CH}=\text{NH}$



Il obtint en réalité, en chauffant un mélange d'aldéhyde benzoïque et d'amide formique, un résultat complètement différent de celui qu'il attendait; comme il constatait, en particulier, l'instabilité de l'amide formique à la température de la réaction, instabilité révélée par l'apparition des produits de sa décomposition par la chaleur : l'oxyde de carbone et l'ammoniac, il utilisa dans ses expériences ultérieures le formiate d'ammonium aux lieu et place de l'amide formique.

Ce changement, qui ne devait pas modifier de façon sensible le cours de la réaction, apporta probablement quelque facilité au travail d'isolement de ses produits, car Leuckart s'y arrêta désormais.

L'aldéhyde benzoïque ⁽²⁾, chauffé en tube scellé à 180°, en présence de formiate d'ammonium, lui fournit un mélange de composés azotés, d'où il put isoler avec certitude, de la benzylamine et son amide formique, de la dibenzylamine et son amide formique, ainsi que de la tribenzylamine. Le produit le plus abondant était l'amine tertiaire dont la quantité formée correspondait à la transformation de 35 à 40 pour 100 de l'aldéhyde mis en réaction; l'amine secondaire représentait 10 à 15 pour 100

(1) R. LEUCKART et E. BACH, *D. ch. G.*, t. 19, 1886, p. 2128.

(2) R. LEUCKART et E. BACH, *loc. cit.*

du poids du même aldéhyde; quant à l'amine primaire, sa proportion dans le mélange était faible.

Cette manière d'être particulière au formiate d'ammonium devait pouvoir se répéter en présence d'aldéhydes autres que l'aldéhyde benzoïque et même vis-à-vis d'autres composés carbonylés, tels que les cétones. Aussi, voyons-nous Leuckart, avec l'aide de divers collaborateurs, entreprendre une série de recherches destinées à vérifier ces prévisions.

Les aldéhydes acycliques à faible poids moléculaire, ainsi que l'acétone, ne se transformèrent pas dans les amines qu'on pouvait attendre d'après les résultats des premiers essais. Mais Leuckart fut plus heureux en s'adressant à des cétones aromatiques comme l'acétophénone, la désoxybenzoïne et la benzophénone, ou hydrocycliques comme le camphre.

L'acétophénone ⁽¹⁾, chauffée à 200°-220° avec du formiate d'ammonium, permettait d'obtenir une amide formique, transformable par hydrolyse en α -phéno-éthylamine $C^6H^5-CH(NH^2)-CH^3$; le rendement obtenu en base libre était assez satisfaisant pour que la réaction employée pût être considérée comme un procédé de préparation intéressant de cette amine.

La désoxybenzoïne ⁽²⁾, dans les mêmes conditions, fournissait à Leuckart et Janssen, le dérivé formylé de la diphéno-éthylamine $[C^6H^5-CH^2-CH(NH-CO-H)C^6H^5]$.

La benzophénone ⁽³⁾, de son côté, se transformait de façon presque quantitative, sous l'influence du formiate d'ammonium, en dérivé formylé de la benzhydrylamine $(C^6H^5)^2CH-NH-CO-H$.

Dans ces trois cas, les résultats différaient, au point de vue quantitatif, de celui auquel conduit l'emploi de l'aldéhyde benzoïque car le produit prédominant était l'amide formique d'une amine primaire.

Dans le groupe des cétones terpéniques, Leuckart s'adressa au camphre et à la carvone ⁽⁴⁾. Le premier, qui réagit le plus

⁽¹⁾ R. LEUCKART, *D. ch. G.*, t. 22, 1889, p. 1413.

⁽²⁾ R. LEUCKART et H. JANSSEN, *D. ch. G.*, t. 22, 1889, p. 1409.

⁽³⁾ R. LEUCKART et E. BACH, *D. ch. G.*, t. 19, 1886, p. 2128.

⁽⁴⁾ R. LEUCKART et E. BACH, *D. ch. G.*, t. 20, 1887, p. 104. — R. LEUCKART et H. LAMP, *D. ch. G.*, t. 22, 1889, p. 1851.

nettement, soumis à l'action du formiate d'ammonium lui donna un mélange des dérivés formylés de la bornylamine et de la dibornylamine où prédominait de beaucoup le dérivé de l'amine primaire.

Les produits accessoires de ces transformations étaient l'oxyde de carbone, l'anhydride carbonique, le carbonate d'ammonium et l'eau.

Cet ensemble de résultats montrait qu'un composé carbonylé, aldéhyde ou cétone, chauffé en tube scellé avec du formiate d'ammonium, à une température égale ou supérieure à 200°, peut donner naissance à un mélange d'amines. Celles-ci contiennent, engagé en liaison avec l'azote, un résidu hydrocarboné monovalent provenant de l'hydrogénation partielle du reste aldéhydique ou cétonique bivalent qui se trouvait lié avec l'oxygène dans le composé de départ. En raison des conditions de réaction, certaines des amines produites apparaissaient finalement sous forme de dérivés N-formylés hydrolysables avec régénération des amines dont ils dérivent.

Si l'on ajoute que l'opération, de facilité relative, fournit avec d'assez bons rendements des mélanges le plus souvent riches en amines primaires aisément isolables et particulièrement intéressantes et que, d'autre part, la structure du squelette carboné des dérivés carbonylés primitifs ne semble pas altérée, on conçoit qu'à l'époque où ces études furent faites, la réaction de Leuckart apparut comme un procédé à retenir en vue de la préparation des amines.

Il n'est donc pas étonnant que Wallach, dont on connaît les nombreux travaux touchant la composition des huiles essentielles, se soit adressé, en 1892, au procédé de Leuckart dans le but de mettre en évidence l'existence de la fonction cétonique dans certains principes d'origine naturelle.

La première application qu'il en fit porta sur l'essence de thuya et le conduisit à la découverte de la thuyone ⁽¹⁾. Il avait en effet présumé l'existence de composés cétoniques dans une fraction de cette essence distillant à 195°-199°. Pour vérifier cette hypothèse, il chauffa une partie de cette fraction avec du

(1) O. WALLACH, *Ann. Chem.*, t. 272, 1892, p. 99.

formiate d'ammonium dans les conditions indiquées par Leuckart et arriva ainsi à un mélange de dérivés formylés d'amines. Leur étude révéla qu'ils dérivait de deux amines différentes, provenant, l'une d'une cétone saturée, la fenchone, l'autre d'une cétone non saturée nouvelle, la thuyone.

Au cours d'un essai du même genre portant sur l'essence de pouliot ⁽¹⁾, Wallach fut amené à constater que la pulégone, soumise à l'action du formiate d'ammonium, ne se comporte pas de façon normale. Il obtint, dans ce cas, une amine primaire, mais celle-ci, qu'il dénommait « cycloheptylèneamine », de formule $C^7H^{13}-NH^2$, possède un nombre d'atomes de carbone moindre que celui de la cétone initiale. La cétone, en se transformant, subissait donc une dégradation partielle, ce qui le conduisit plus tard ⁽²⁾ à reconnaître que la pulégone, sous l'action de l'acide formique seul, se dédouble en acétone et en méthylcyclohexanone.

Mais, si la pulégone apparaissait, par ce fait, comme formant une exception parmi ses congénères, Wallach eut, dans la suite, l'occasion de montrer que la réaction au formiate d'ammonium permet de transformer la menthone ⁽³⁾ en dérivés formylés de deux menthylamines, la carvone ⁽⁴⁾ en dérivé formylé de l'hydrocarvylamine et de confirmer les résultats obtenus auparavant par Leuckart à partir du camphre.

Toutes ces découvertes avaient été effectuées en utilisant la réaction au formiate d'ammonium dans sa forme première. Aucun des savants qui l'avaient employée n'avait encore été amené à formuler, à son sujet, d'hypothèses valables quant à son mécanisme et susceptibles d'inspirer éventuellement un perfectionnement de la technique employée.

Leuckart, il est vrai, avait abordé le côté théorique de cette question dans une de ses premières publications relatives à l'action du formiate d'ammonium sur l'aldéhyde benzoïque ⁽⁵⁾.

⁽¹⁾ O. WALLACH, *Ann. Chem.*, t. 272, 1892, p. 122.

⁽²⁾ O. WALLACH, *Ann. Chem.*, t. 289, 1895, p. 337.

⁽³⁾ O. WALLACH, *Ann. Chem.*, t. 276, 1893, p. 296.

⁽⁴⁾ O. WALLACH, H. KRUSE et F. KERKHOFF, *Ann. Chem.*, t. 275, 1893,

p. 110.

⁽⁵⁾ R. LEUCKART et E. BACH, *D. ch. G.*, t. 19, 1886, p. 2128.

Il admettait la succession de plusieurs phases au cours de la transformation de l'aldéhyde en tribenzylamine qui avait été signalée la première. Il envisageait, tout d'abord, la décomposition du formiate d'ammonium en ammoniac, eau et oxyde de carbone; puis celui-ci exerçant une action réductrice sur l'aldéhyde $C^6H^5-CH=O$ aurait donné lieu à la production, d'une part, d'anhydride carbonique dont on constatait la présence, et d'autre part, du reste benzylidène $C^6H^5-CH=$ susceptible, en s'unissant à l'ammoniac NH^3 , de donner naissance à la tribenzylamine $(C^6H^5-CH^2)^3N$. Si cette explication rend compte de la genèse de l'amine tertiaire, elle ne fournit, par contre, aucune représentation des processus susceptibles de conduire aux amines primaires et secondaires ou plutôt à leurs dérivés formylés.

Il était réservé à Wallach d'apporter une contribution importante à la réaction de Leuckart. Il en fit une étude approfondie et, s'inspirant d'observations personnelles, il fut conduit à en modifier avantageusement la technique et à en formuler le mécanisme vraisemblable.

Le mode opératoire primitif avait plusieurs inconvénients : d'abord la nécessité de travailler à température relativement élevée, ce qui imposait l'emploi de tubes scellés, puis la production d'amides formiques d'où l'on devait ensuite isoler les amines génératrices par hydrolyse, enfin la pluralité des produits formés.

Wallach ⁽¹⁾ apporta une nouvelle manière de faire, remédiant dans une large mesure aux principaux défauts mentionnés.

Il considéra d'abord que la production des dérivés formylés n'était pas un effet de la réaction principale, mais qu'ils provenaient d'une action secondaire de l'acide formique sur les amines formées primitivement, action facilitée par la température élevée à laquelle Leuckart conseillait d'opérer. Le premier souci de Wallach fut donc d'abaisser au maximum la température réactionnelle. Dans ce but, il ajouta de l'acide formique ou de l'acide acétique au mélange de formiate d'ammonium et du composé carbonylé à transformer, puis maintint le tout un temps variable à l'ébullition en vase ouvert. Dans beaucoup de cas, les résultats

⁽¹⁾ O. WALLACH, K. HUTTNER et J. ALTENBURG, *Ann. Chem.*, t. 343, 1905, p. 54.

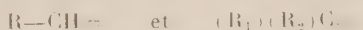
obtenus confirmèrent ses prévisions en ce qui concerne la formation des dérivés formylés.

C'est ainsi que l'acétophénone, chauffée à sec avec du formiate d'ammonium à 155°, conduit, comme il a déjà été indiqué, au dérivé formylé de l' α -phéno-éthylamine $C^6H^5-CH(NH-CO-H)-CH^3$, tandis que le même mélange chauffé en présence d'acide acétique, c'est-à-dire à une température plus basse, donne principalement l'amine non formylée. D'autres constatations du même genre vinrent confirmer cette observation et il se trouva, de plus, que l'acidité du milieu due à l'addition d'acide formique ou acétique favorisait souvent un processus unique de la transformation.

Ainsi améliorée, la réaction de Leuckart devenait plus facilement exécutable et susceptible d'une grande extension comme le montra Wallach par de nombreuses applications. Il soumit à cette réaction un certain nombre d'aldéhydes cycliques ou acycliques, qu'il opposa soit au formiate d'ammonium, soit aux formiates de diverses amines primaires ou secondaires.

A son exemple, N. Ishizaka ⁽¹⁾, en chauffant à l'ébullition un mélange d'aldéhyde benzoïque, d'isoamylamine et d'acide formique, put préparer la monobenzylisoamylamine en même temps que la dibenzylisoamylamine.

En résumé, si l'on met à réagir dans les conditions indiquées, un aldéhyde $R-CH=O$ ou une cétone R_1-CO-R_2 sur l'ammoniaque ou sur une amine ayant encore au moins un atome d'hydrogène libre à l'azote, on réalise une alcoylation due à ce que les deux restes aldéhydique ou cétonique :



se transforment respectivement en résidus alcoylés monovalents correspondants :



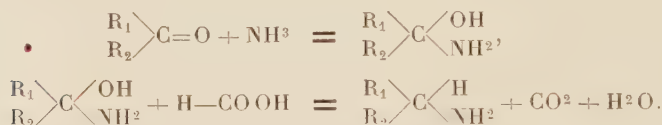
par suite de la fixation d'un atome d'hydrogène.

L'explication la plus facilement admissible du processus qui

(1) N. ISHIZAKA, *D. ch. G.*, t. 47, 1914, p. 2456.

conduit à ce résultat a été formulée, en premier lieu, par Wallach. Ce savant admettait que, dans la réaction de Leuckart, il y avait d'abord dissociation du formiate d'ammonium en ammoniac et en acide formique. L'ammoniac, ainsi libéré, s'unirait au produit carbonylé présent (aldéhyde ou cétone) pour engendrer une combinaison amino-hydroxylée de constitution analogue à celle admise parfois pour l'aldéhydate d'ammoniaque ordinaire: cette combinaison transitoire échangerait ensuite son oxhydryle contre un atome d'hydrogène sous l'influence réductrice de l'acide formique.

Les équations suivantes résument cette transformation :



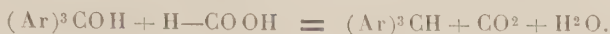
Cette manière de voir explique non seulement la formation de l'amine primaire, mais aussi celle de l'amine secondaire ou tertiaire et rend compte des faits constatés par Leuckart dans le cas de la réaction de l'aldéhyde benzoïque sur le formiate d'ammonium. On conçoit facilement, en effet, qu'une amine ayant encore un atome d'hydrogène libre à l'azote, c'est-à-dire une amine primaire ou secondaire, puisse jouer, vis-à-vis du composé carbonylé non encore transformé, le rôle attribué à l'ammoniac dans le schéma précédent.

L'action réductrice ultérieure de l'acide formique engendre alors finalement, soit une amine secondaire, soit une amine tertiaire.

A l'appui de l'hypothèse émise par Wallach, on peut d'ailleurs rappeler que la transformation d'un groupe $\equiv C-OH$ en groupe $\equiv C-H$ sous l'influence de l'acide formique est un fait aujourd'hui démontré pour certains alcools tertiaires cycliques du groupe du triphénylcarbinol. MM. Guyot et Kovache ⁽¹⁾ ont établi, en effet, que certains triarylcabinols, sous l'action de

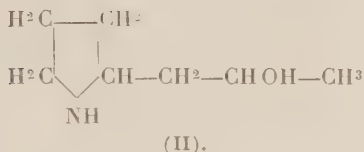
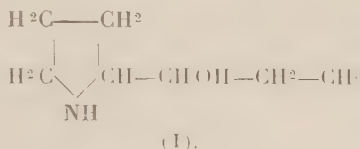
⁽¹⁾ GUYOT et KOVACHE, *C. R. Acad. Sc.*, t. 154, 1912, p. 121; t. 155, 1912, p. 838; voir aussi H. KAUFFMANN et P. PANWITZ, *D. ch. G.*, t. 45, 1912, p. 766

l'acide formique bouillant, se transforment en triarylméthanés :



Parmi les aldéhydes susceptibles de se prêter à la réaction de Leuckart-Wallach, l'aldéhyde formique, en présence d'acide formique, semble avoir été employé pour la première fois par K. Hess comme agent de méthylation des amines primaires et secondaires.

Ce savant, au cours de travaux relatifs à la synthèse de l'hygrine ⁽¹⁾ avait été amené à préparer deux alcools secondaires dérivés de la pyrrolidine : l' α -pyrrolidylpropanol-1 (I), l' α -pyrrolidylpropanol-2 (II) :



Ces deux composés, soumis à la méthode ordinaire de méthylation à l'azote au moyen de l'iodure de méthyle fournissaient d'assez mauvais résultats ⁽²⁾. Cet échec partiel incita K. Hess, pour arriver aux dérivés N-méthylés, à recourir à l'emploi d'une méthode de méthylation, dont le principe avait été revendiqué en 1893 par Eschweiler ⁽³⁾, et dont ce savant n'a publié les résultats scientifiques qu'en 1905 avec Koeppen ⁽⁴⁾.

⁽¹⁾ K. HESS, *D. ch. G.*, t. 46, 1913, p. 4104.

⁽²⁾ K. HESS, *D. ch. G.*, t. 46, 1913, p. 3113.

⁽³⁾ Brevet allemand 80 520 (1893).

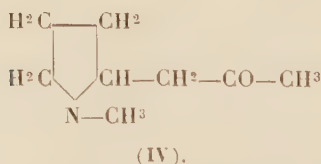
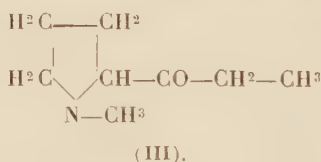
⁽⁴⁾ ESCHWEILER et A. KOEPPEN, *D. ch. G.*, t. 38, 1905, p. 882.

A vrai dire, Plöchl avait déjà observé, dès 1888, que le chauffage du sulfate d'ammonium avec une solution d'aldéhyde formique provoque un dégagement d'anhydride carbonique avec production de sulfate de triméthylamine (J. PLÖCHL, *D. ch. G.*, t. 21, 1888, p. 2117).

Cette méthode, qui consiste à faire réagir à température relativement élevée et en vase clos, l'aldéhyde formique sur l'ammoniaque ou les amines prises libres ou mieux sous forme de sels, n'a été décrite avec quelque détail que pour le sulfate d'ammonium et conduisait, dans ce cas, au sulfate de triméthylamine.

Eschweiler et Koeppen mentionnaient seulement qu'elle permet d'atteindre les dérivés N-méthylés d'amines ou de diamines primaires telles que la benzylamine, l'éthylènediamine ou secondaires comme la pipéridine et la pipérazine.

K. Hess soumit donc les chlorhydrates, mis en solution aqueuse, des deux amino-alcools signalés plus haut, à l'action de l'aldéhyde formique en tubes scellés dans le but d'en préparer les dérivés méthylés à l'azote. Le résultat obtenu fut assez surprenant. Les produits de ces deux transformations étaient bien des composés N-méthylés mais ne possédaient plus la fonction alcool secondaire existant dans les deux matières premières employées. Cette fonction se trouvait remplacée par une fonction cétone de sorte que l'on isolait finalement les deux cétones N-méthylées correspondant aux alcools mis en œuvre, c'est-à-dire la N-méthyl- α -pyrrolidylpropanone-1 (III) et la N-méthyl- α -pyrrolidylpropanone-2 (IV) :

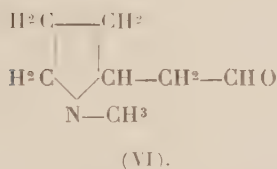
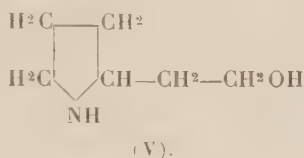


La méthylation s'accompagnait donc d'une déshydrogénation. Cette transformation s'effectuait en tube scellé, à la température de 115°-120° et ne comportait pas de dégagement d'anhydride carbonique, contrairement à la réaction d'Eschweiler.

L'aldéhyde formique n'exerce pas, ici, d'action qui lui soit spéciale, car d'autres aldéhydes peuvent agir selon un processus

semblable. Si l'on remplace, en effet, dans les réactions qui viennent d'être signalées, l'aldéhyde formique par l'aldéhyde acétique ou l'aldéhyde benzoïque, on obtient des pyrrolidylpropanones où l'hydrogène du groupe NH est remplacé par le reste éthyle ou le reste benzyle (1).

D'autre part, si l'on s'adresse à un amino-alcool à fonction alcool primaire, tel que l' α -pyrrolidyléthanol-2 (V), on observe que l'action de l'aldéhyde formique sur le chlorhydrate de cet amino-alcool le transforme en un composé aldéhydique N-méthylé, le N-méthyl- α -pyrrolidyléthanal (VI) :



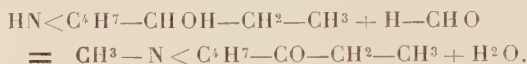
de façon tout à fait comparable à ce qui se passe dans le cas des deux alcools secondaires.

Il existe donc une corrélation étroite entre l'introduction du groupe méthyle à l'azote et la déshydrogénation de la fonction alcool. Cette corrélation s'affirme encore plus nettement dans le cas suivant : si l'on chauffe, comme l'indique K. Hess (2), le chlorhydrate d'une amine secondaire (diéthylamine ou pipéridine) avec l'aldéhyde formique en présence d'alcool isopropylique, on réalise la méthylation de l'amine mise en œuvre, en même temps que l'alcool isopropylique est déshydrogéné avec formation d'acétone ordinaire. Il n'est donc pas nécessaire que le groupe $> \text{NH}$ qui se méthyle et le groupe $-\text{CH} \text{OH}-$ qui se déshydrogène soient situés dans la même molécule.

(1) K. HESS, F. MERCK et Cl. UBRIG, *D. ch. G.*, t. 48, 1915, p. 1886.

(2) K. HESS, *D. ch. G.*, t. 48, 1915, p. 1886.

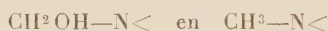
Il s'ensuit donc que les deux atomes d'hydrogène perdus par la fonction alcoolique au cours de la méthylation participent au processus de la réaction. En prenant, par exemple, le cas de l' α -pyrrolidylpropanol-1 et en tenant compte de cette simultanéité, on pouvait donc représenter le phénomène par l'équation suivante, qui fait intervenir seulement une molécule de l'amino-alcool et une molécule d'aldéhyde formique :



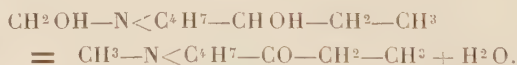
On peut d'ailleurs admettre, sans trop d'in vraisemblance, comme le faisait Wallach ⁽¹⁾, que l'amino-alcool et l'aldéhyde formique se combinent d'abord l'un à l'autre pour engendrer dans une première phase la méthanol-amine suivante :



puis que, dans une deuxième phase, la transformation du groupe



s'effectue intramoléculairement grâce aux deux atomes d'hydrogène issus de la fonction alcool secondaire

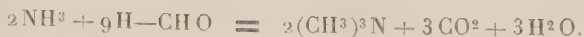


Dans la réaction d'Eschweiler signalée plus haut, où se trouvent intéressés l'ammoniac ou une amine à fonction simple, pris sous forme de sels, et où l'aldéhyde formique intervient seul comme agent de méthylation, A. Koeppen ⁽²⁾ a pu représenter la méthylation complète de l'ammoniac, à l'état de sulfate, par l'équation

⁽¹⁾ L. HENRY a d'ailleurs montré que l'aldéhyde formique en excès réagit sur les amines primaires et secondaires en donnant naissance aux alcools aminoéthylés $\text{CH}^2 \text{OH} - \text{NH} - \text{R}$ et $\text{CH}^2 \text{OH} - \text{N} (\text{R}_1) (\text{R}_2)$ [(*Bull. Acad. roy. de Belgique*, 3^e série, t. 26, 1893, p. 200; t. 28, 1894, p. 355; t. 29, 1895, p. 23)].

⁽²⁾ A. KOEPPEN, *D. ch. G.*, t. 38, 1905, p. 882.

suivante :

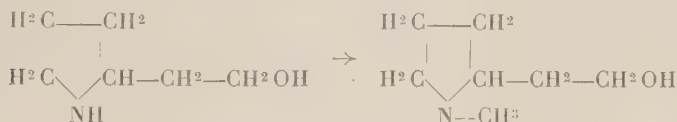


L'effet de réduction s'accompagne d'un dégagement d'anhydride carbonique.

Dans cette interprétation, il n'est pas fait état de l'acide sulfurique combiné à l'ammoniac. Mais, en fait, Eschweiler avait observé, par ailleurs, qu'une diamine telle que l'éthylène-diamine engendre d'abord, sous l'action de l'aldéhyde formique, un produit de condensation qui, chauffé en solution aqueuse avec un excès de cet aldéhyde, se transforme en dérivé méthylé à l'azote avec dégagement d'anhydride carbonique.

À la même époque, Cambier et Brochet ⁽¹⁾ avaient déjà remarqué la possibilité d'une méthylation ainsi conduite; ils obtenaient, en effet, les trois méthylamines en faisant réagir l'aldéhyde formique en excès sur l'hexaméthylène-tétramine à la température de 150°: au contraire, ils n'observaient aucune transformation quand ils chauffaient une solution d'hexaméthylène-tétramine seule ou en présence d'ammoniaque.

K. Hess ⁽²⁾, de son côté, a fourni d'autres exemples de l'action réductrice de l'aldéhyde formique au cours des réactions de méthylation provoquées par cet aldéhyde. Il a observé, entre autres, que la pipéridine, chauffée à 110°-115° avec une solution aqueuse d'aldéhyde formique, fournit la N-méthylpipéridine, à côté du produit normal de condensation des réagissants, la méthylène-bis-pipéridine. Il montrait de plus ⁽³⁾ que l' α -pyrrolidyléthanol-2 libre, chauffé dans les mêmes conditions que la pipéridine, est méthylé à l'azote sans transformation du groupe $-\text{CH}_2\text{OH}$ en groupe $-\text{CH O}$



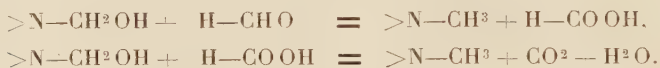
⁽¹⁾ CAMBIER et BROCHET, *Bull. Soc. chim.*, 3^e série, t. 13, 1895, p. 393.

⁽²⁾ K. HESS et F. WISSING, *D. ch. G.*, t. 48, 1915, p. 1907.

⁽³⁾ K. HESS, M. MERCK et Cl. UBRIG, *D. ch. G.*, t. 48, 1915, p. 1886.

contrairement à ce qui se passe quand on part du chlorhydrate du même amino-alcool.

Dans ce cas, la réduction de la méthanol-amine formée en premier lieu, serait assurée par l'aldéhyde formique qui passerait en même temps à l'état d'acide formique. Celui-ci interviendrait alors lui-même pour effectuer une réduction du même genre chaque fois qu'une nouvelle méthylation est possible.



Le même processus se répéterait quand il peut conduire à un dérivé triméthylé, comme dans le cas de la méthylation de l'ammoniac suivant le procédé indiqué par A. Koeppen.

Le processus réalisé au cours de la seconde méthylation ne serait autre que celui admis par Wallach pour la réaction au formiate d'ammonium employé en présence d'acide formique.

Il y a donc de sérieuses probabilités pour que, lors de la méthylation de l'ammoniac par l'aldéhyde formique, conduisant soit à la triméthylamine principalement ⁽¹⁾, soit à la monométhylamine ⁽²⁾, l'acide formique joue le rôle de pivot de la transformation, puisqu'il représente le terme intermédiaire du passage de l'aldéhyde formique initial à l'anhydride carbonique final.

Peut-être peut-on considérer comme une preuve de son intervention et de son rôle, le fait que la présence de cet acide à l'état de liberté ait pu être mise en évidence par Werner ⁽³⁾, au cours d'une étude systématique de la préparation de la méthylamine selon Cambier et Brochet, c'est-à-dire par action de l'aldéhyde formique sur le chlorhydrate d'ammonium en solution aqueuse.

K. Hess a pu orienter de façon exclusive la méthylation de l' α -pyrrolidylpropanol-1 ⁽⁴⁾ et de ses homologues ⁽⁵⁾. Il a déjà été indiqué que l' α -pyrrolidylpropanol-1 pris sous forme de

⁽¹⁾ A. KOEPPEN, *loc. cit.*

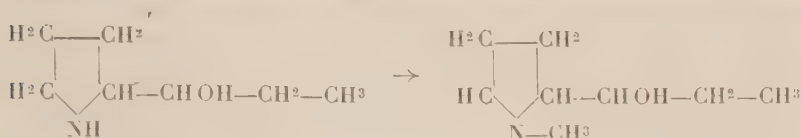
⁽²⁾ BROCHET et CAMBIER, *Bull. Soc. chim.*, 3^e série, t. 13, 1895, p. 533.

⁽³⁾ E. A. WERNER, *Chem. Soc.*, t. 111, 1917, p. 844.

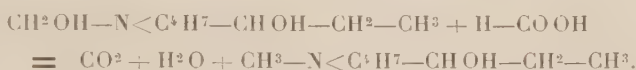
⁽⁴⁾ K. HESS, M. MERCK et Cl. UBRIG, *D. ch. G.*, t. 48, 1915, p. 1886.

⁽⁵⁾ K. HESS, A. EICHEL et Cl. UBRIG, *D. ch. G.*, t. 50, 1917, p. 344.

chlorhydrate et chauffé avec une solution aqueuse d'aldéhyde formique, se méthyle à l'azote grâce à l'action réductrice de l'hydrogène se détachant du groupe —CH OH— , lequel se transforme en groupe —CO— . Or, si l'on ajoute de l'acide formique au mélange d'aldéhyde formique et d'amino-alcool libre, l'effet de la réaction se limite à la méthylation du groupe NH.



La fonction alcoolique secondaire n'étant pas cette fois déshydrogénée, c'est l'acide formique qui intervient pour fournir les deux atomes d'hydrogène nécessaires à la méthylation



Ce mode de travail se trouvait donc avoir d'heureuses conséquences et K. Hess a pu traiter de façon semblable certains cas de méthylation intéressant les alcaloïdes suivants : pelletièreine ⁽¹⁾, conicine et conhydrine ⁽²⁾, guvacine ⁽³⁾.

Or, il y a quelques années, M. Sommelet, essayant de combiner l'acide formique et l'hexaméthylène-tétramine, observa que ces deux composés, mis en contact à chaud, réagissent l'un sur l'autre en donnant lieu à la production de méthylamines et à un dégagement d'anhydride carbonique. Si l'on remplace la base libre par un de ses sels quaternaires, le chlorobenzylate par exemple, il se forme dans les mêmes conditions, en dehors des méthylamines, de la diméthylbenzylamine et de l'aldéhyde benzoïque.

L'étude de la première transformation a été poursuivie en collaboration avec M. Ferrand ⁽⁴⁾. Elle a conduit à une méthode de préparation de la triméthylamine par méthylation complète de l'ammo-

⁽¹⁾ K. HESS, *D. ch. G.*, t. 50, 1917, p. 368.

⁽²⁾ K. HESS et A. EICHEL, *D. ch. G.*, t. 50, 1917, p. 1386.

⁽³⁾ K. HESS et F. LEIBRAND, *D. ch. G.*, t. 51, 1918, p. 806.

⁽⁴⁾ M. F. FERRAND, *Th. de Doctorat de l'Univ. de Paris* (Pharmacie), 1920.

niaque, réalisée en chauffant un mélange de 3^{mol} d'aldéhyde formique, de 1^{mol} d'ammoniaque et d'un excès d'acide formique.

La deuxième réaction, développée par M. Guioth ⁽¹⁾, a permis d'édifier un procédé de préparation des amines tertiaires N-diméthylées. On utilise, dans ce but, l'action exercée à chaud par l'acide formique en solution aqueuse sur les sels quaternaires de l'hexaméthylène-tétramine.

Ces recherches se rattachaient plus ou moins à la réaction de Leuckart-Wallach et, en tout cas, ramenaient l'attention sur cette dernière et sur l'intérêt qu'elle pouvait présenter lorsqu'on veut effectuer la méthylation des amines au moyen de l'aldéhyde formique.

M. L. Bourgeois ⁽²⁾, en faisant réagir l'aldéhyde et l'acide formiques sur la diéthylamine, la N-éthylbenzylamine, la pipéridine, obtenait leurs dérivés méthylés avec d'excellents rendements, sans formation de quantité reconnaissable de produits accessoires.

Par contre, lorsqu'on soumet, au même traitement, la benzydrylamine (C^6H^5)₂CH—NH₂, les produits de la réaction comprennent en dehors de la N-diméthylbenzydrylamine, une quantité importante de benzophénone. Les trois homologues de la benzydrylamine (méthylés dans le noyau) se comportent de même et l'on peut mettre en évidence, dans chaque cas, la production accessoire d'une méthylbenzophénone ⁽³⁾. Cette anomalie pouvait dépendre de l'existence de deux groupes C^6H^5 en relation directe avec le groupe >CH—NH₂. M. Bardan ⁽⁴⁾ a cherché à déterminer le sens de la réaction lorsqu'on s'adresse à la benzylamine où le groupe >CH—NH₂ ne se trouve relié qu'à un seul groupe— C^6H^5 . Le résultat s'est trouvé conforme au précédent, qualitativement tout au moins. La méthylation formique de la benzylamine la transforme en N-diméthylbenzylamine accompagnée d'une faible proportion d'aldéhyde benzoïque. Les homologues de la benzylamine, monosubstitués dans le noyau $R—C^6H^4—CH_2—NH_2$, se comportent de même.

⁽¹⁾ H. J. GUIOTH, *Th. de Doctorat de l'Univ. de Paris* (Pharmacie), 1922.

⁽²⁾ M. L. BOURGEOIS, *Thèse de Doctorat de l'Université de Paris* (Pharmacie), 1924, p. 22.

⁽³⁾ M. SOMMELET, *Bull. Soc. chim.*, 4^e série, t. 39, 1926, p. 581.

⁽⁴⁾ M. BARDAN, *Thèse de Doctorat ès sciences*, Paris, 1928, p. 71.

Ces observations semblaient bien démontrer l'influence exercée dans ces divers cas par la liaison directe du groupe $C^6 H^5$ et du groupe $> CH - NH^2$, d'autant plus que les amines répondant au schéma $C^6 H^5 - CH(R) - CH^2 - NH^2$, comme l'a montré M. Jeantet ⁽¹⁾, ne fournissent à la méthylation que des dérivés N-diméthylés sans qu'il y ait production simultanée des aldéhydes $C^6 H^5 - CH(R) - CHO$.

Il semblait intéressant, comme complément aux résultats des recherches précédentes, d'étudier la méthylation formique des benzylamines chez lesquelles un radical acyclique se trouve rattaché, en même temps que le groupe $C^6 H^5$, à l'atome du carbone porteur du groupe NH^2 , c'est-à-dire aux amines représentées par le schéma $C^6 H^5 - CH(R) - NH^2$. Si la réaction s'effectuait de la même manière que pour la benzylamine elle-même, il devait se produire une quantité plus ou moins abondante de la cétone $C^6 H^5 - CO - R$ à côté du dérivé diméthylé normal cherché $C^6 H^5 - CH(R) - N(CH^3)^2$.

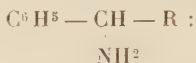
C'est dans l'intention de vérifier cette prévision, que, sur les conseils de M. Sommelet, j'ai abordé ce travail, espérant d'ailleurs, en cours de route, pouvoir recueillir des indications me permettant d'expliquer l'anomalie constituée par la production simultanée d'un dérivé N-diméthylé et d'un composé carbonylé.

Le but de ce travail était donc de préparer quelques-unes des amines du groupe des α -phéno-alcoylamines à fonction primaire en vue de les soumettre à la méthylation par l'aldéhyde formique. Cette méthylation pouvait être effectuée de deux manières, soit en faisant réagir l'aldéhyde formique sur une solution aqueuse des chlorhydrates de ces bases, soit en traitant les amines primaires elles-mêmes par un mélange d'aldéhyde et d'acide formiques.

Nous avons utilisé ces deux méthodes, ce qui permet de présenter l'ensemble de nos recherches d'après le plan suivant :

(¹) M. JEANTET, *Thèse de Doctorat de l'Université de Paris* (Sciences), 1927, p. 33.

CHAPITRE I. — *Préparation d'amines primaires de la forme*



- A. Préparation des oximes.
- B. Réduction des oximes.
- C. Action de l'aldéhyde formique sur les amines primaires obtenues.

CHAPITRE II. — *Méthylation de quelques α -phéno-alcoylamines par l'action de l'aldéhyde formique sur leurs chlorhydrates en solution aqueuse.*

CHAPITRE III. — *Méthylation de quelques α -phéno-alcoylamines par l'action de l'aldéhyde formique réalisée :*

- A. Sur l'amine primaire : 1^o par l'aldéhyde formique en solution aqueuse et l'acide formique à 85 pour 100 ; 2^o par le trioxyméthylène et l'acide formique à 30 pour 100.
- B. Sur l'amine déjà monométhylée à l'azote par l'aldéhyde formique en solution aqueuse et l'acide formique à 85 pour 100.

CONCLUSIONS.

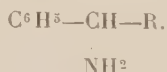
Avant d'aborder l'exposé de ce travail, qu'il me soit permis d'exprimer à M. le Professeur Béhal mes sentiments de reconnaissance respectueuse pour le grand honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de mon Jury de Thèse.

M. le Professeur Sommelet, après avoir été pour moi, durant plusieurs années, un Pharmacien Chef d'une grande cordialité, voulut bien m'accueillir dans son laboratoire. Il me prodigua ses conseils, pendant tout ce travail, avec une bienveillance et une patience inlassables. Qu'il veuille bien croire à ma profonde gratitude et à mon respectueux dévouement.

Je prie M. le Professeur agrégé Delaby d'accepter mes remerciements sincères pour avoir bien voulu faire partie de mon Jury de Thèse.

CHAPITRE I.

PRÉPARATION D'AMINES PRIMAIRES



J'ai préparé des amines répondant au schéma ci-dessus par réduction des oximes des cétones dissymétriques du type $\text{C}^6\text{H}^5\text{—CO—R.}$ c'est-à-dire de l'acétophénone et de ses homologues.

Ce chapitre comprendra trois paragraphes :

- A. Préparation des oximes de l'acétophénone et de quelques-uns de ses homologues.
- B. Réduction des oximes en amines primaires.
- C. Essai de préparation des dérivés méthyléniques des amines primaires obtenues.

A. — PRÉPARATION DES OXIMES DE L'ACÉTOPHÉNONE ET DE QUELQUES-UNS DE SES HOMOLOGUES.

J'ai préparé les oximes suivantes :

Oxime de l'acétophénone ;
Oxime de la propiophénone ;
Oxime de la butyrophénone *n* ;
Oxime de l'isobutyrophénone ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ J'ai préparé également l'oxime de la benzophénone qui m'a fourni de la benzhydrylamine $(\text{C}^6\text{H}^5)^2\text{CH—NH}^2$ dont j'avais besoin pour une étude comparée.

Ces diverses oximes étaient déjà connues et avaient été obtenues en faisant réagir sur les cétones correspondantes le chlorhydrate d'hydroxylamine le plus souvent en présence d'un alcali.

J'ai recouru en vue de leur obtention à un mode opératoire qui avait été indiqué par M. Béhal pour l'oxime du camphre ⁽¹⁾ et que M. Sommelet avait utilisé, avec une légère modification, pour la transformation de la benzophénone en oxime. Cette méthode n'est qu'une variante du procédé primitif de Crismer et consiste à faire réagir sur les cétones le chlorhydrate d'hydroxylamine en solution alcoolique en présence d'oxyde de zinc.

On introduit dans un ballon 1^{mol} de cétone que l'on dissout dans six fois environ son poids d'alcool à 95°. On dissout d'autre part 1^{mol},2 de chlorhydrate d'hydroxylamine dans son poids d'eau, puis on mélange cette solution à la solution alcoolique de cétone et l'on ajoute 1^{mol},25 d'oxyde de zinc.

On chauffe à reflux pendant une quinzaine d'heures. Après réaction, une partie de l'oxyde de zinc reste indissous. On filtre le liquide bouillant en utilisant un entonnoir à filtration chaude et on lave par trois fois l'oxyde de zinc resté sur le filtre à l'alcool à 95° chaud. Le filtrat, fortement concentré, laisse déposer une partie de l'oxime à l'état solide. On la recueille par essorage à la trompe, puis les eaux mères, privées par distillation de la majeure partie de l'alcool qu'elles renferment, sont additionnées d'eau qui précipite l'oxime restée dissoute. Celle-ci est recueillie et réunie au premier dépôt. Le produit ainsi obtenu est impur et renferme presque toujours du zinc, probablement à l'état de chlorozincate d'oxime ⁽²⁾.

Dans le but d'éliminer le zinc ainsi retenu, l'oxime impure obtenue est mise à digérer au bain-marie pendant 1 heure avec de la lessive de soude étendue de 2 volumes d'eau. Après refroidissement, on ajoute de l'acide acétique en léger excès et l'on effectue une nouvelle digestion d'une heure au bain-marie.

L'oxime surnage alors sous forme d'une couche huileuse qui se prend en masse plus ou moins rapidement. On la recueille

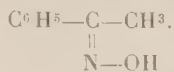
⁽¹⁾ M. A. BÉHAL, *Bull. Soc. chim.*, 3^e série, t. 13, 1895, p. 835.

⁽²⁾ M. BILLON, *Thèse de Doctorat ès sciences*, Paris, 1927.

par filtration à la trompe, puis on la purifie par cristallisation dans l'alcool à 95°.

Les oximes de l'acétophénone et de ses homologues sont relativement stables et peuvent être conservées plusieurs mois sans décomposition apparente, tandis que l'oxime de la benzophénone, comme l'a d'ailleurs démontré Hollemann ⁽¹⁾, se décompose avec le temps en laissant un résidu de benzophénone.

Oxime de l'acétophénone



Cette oxime a été préparée à partir de 120^g d'acétophénone (1^{mol}), 750^g d'alcool à 95°, 84^g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 84^g d'eau et 100^g d'oxyde de zinc.

L'opération a été conduite en suivant exactement le mode opératoire indiqué plus haut. Après réaction, la liqueur alcoolique filtrée laisse déposer par refroidissement 50^g d'oxime bien cristallisée; les eaux mères privées d'alcool par distillation et diluées fournissent encore 65^g d'oxime. L'ensemble est mis à digérer au bain-marie pendant 1 heure avec un mélange de 100^{cm}³ de lessive de soude à 36° B. additionnés de 200^{cm}³ d'eau. L'oxime se dissout en grande partie; finalement, on ajoute un léger excès d'acide acétique et l'on procède à une seconde digestion de 1 heure au bain-marie.

Par refroidissement, l'oxime se prend en masse. On l'essore, on la lave à l'eau, on la sèche, puis on la purifie par cristallisation dans l'alcool à 95°. On obtient ainsi 103^g d'oxime pure, ce qui correspond à un rendement de 76 pour 100 environ du rendement théorique égal à 135^g.

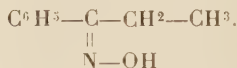
Cette oxime fond à 58°,5 au bloc Maquenne (corr.); Ney ⁽²⁾ indique 57°-58° et Janny ⁽³⁾ 59° comme point de fusion.

⁽¹⁾ HOLLEMAN, *Rec. Trav. chem. Pays-Bas*, t. 13, 1894, p. 429.

⁽²⁾ NEY, *D. ch. G.*, t. 21, 1888, p. 2448.

⁽³⁾ JANNY, *D. ch. G.*, t. 15, 1882, p. 2781.

Oxime de la propiophénone



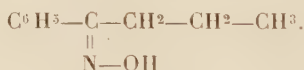
Nous avons préparé cette oxime à partir de 134^g de propiophénone (1^{mol}) à l'aide des quantités de solvants et de réactifs employés dans l'opération précédente.

On obtient, après réaction, un filtrat d'où rien ne cristallise spontanément. On le concentre fortement, l'oxime cristallise en partie et le reste est recueilli ensuite après concentration plus avancée et précipitation par l'eau.

Après purification par traitement à la lessive de soude puis à l'acide acétique, l'oxime se prend en masse par refroidissement. On la sèche et on la fait cristalliser dans l'alcool à 95°. On obtient ainsi 122^g d'oxime pure, ce qui correspond à un rendement de 80 pour 100 environ du rendement théorique égal à 149^g.

Cette oxime fond à 53°,5 au bloc Maquenne (corr.): Wallach ⁽¹⁾ indique 53°-54° comme point de fusion.

Oxime de la butyrophénone n



On a utilisé pour la préparation de cette oxime 148^g de butyrophénone *n* (1^{mol}), 750^g d'alcool à 95°, 100^g de chlorhydrate d'hydroxylamine (1^{mol},4 environ) dissous dans leur poids d'eau distillée et 120^g d'oxyde de zinc (1^{mol},5 environ).

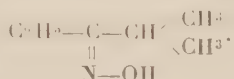
Le filtrat alcoolique obtenu après réaction laisse déposer, par concentration partielle, 65^g d'oxime cristallisée et l'on précipite encore 68^g de produit brut à l'état solide par addition d'eau aux eaux mères concentrées. Les produits solides réunis sont privés du zinc qu'ils retiennent, puis desséchés.

(1) O. WALLACH, *Ann. Chem.*, t. 332, 1904, p. 317.

Par cristallisation dans l'alcool à 95°, on obtient 115g d'oxime pure, ce qui correspond à un rendement de 70 pour 100 environ du rendement théorique égal à 163g.

Cette oxime fond à 49° au bloc Maquenne (corr.); Sorge ⁽¹⁾ indique 49°-50° comme point de fusion.

Oxime de l'isobutyrophénone



On a utilisé pour sa préparation 148g d'isobutyrophénone (1 mol) et les mêmes quantités de réactifs et de solvants que dans l'opération portant sur la butyrophénone *n*.

Après une ébullition de 14 heures, filtration et concentration de la liqueur, on n'a isolé qu'un produit huileux. Celui-ci, après traitement à la lessive de soude et à l'acide acétique, ne cristallisait que partiellement. La séparation de la partie solide présentant quelque difficulté et semblant devoir entraîner des pertes notables de substance, l'ensemble du produit fut soumis à un nouveau traitement par le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le but de compléter éventuellement la transformation en oxime de la cétone pouvant subsister à l'état de liberté. .

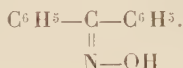
L'huile obtenue fut donc dissoute dans 200g d'alcool à 95°, et mise à réagir à nouveau, à l'ébullition à reflux pendant 8 heures, avec 50g de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans son poids d'eau et 60g d'oxyde de zinc. L'isolement et la purification furent effectués comme précédemment et l'on obtint finalement un produit huileux assez difficilement, mais complètement cristallisable constituant l'oxime. On la dessèche et on la fait cristalliser dans de l'alcool à 95° employé en petite quantité, car cette oxime y est très soluble.

On obtient ainsi 123g d'oxime pure, ce qui correspond à un rendement de 75 pour 100 du rendement théorique égal à 163g.

(1) SORGE, *D. ch. G.*, t. 35, 1902, p. 1073.

Cette oxime fond à 59° au bloc Maquenne (corr.); Meyer et Warrington (1) indiquent 58° et Claus (2) 61°.

Oxime de la benzophénone



Cette oxime a été préparée à partir de 182^g de benzophénone (1^{mol}) en solution dans 700^{cm}³ d'alcool à 95° sur laquelle on a fait réagir 100^g de chlorhydrate d'hydroxylamine (1^{mol},4 environ) en solution dans son poids d'eau et 120^g d'oxyde de zinc (1^{mol},5 environ).

Après purification, l'oxime isolée se solidifie aisément et après cristallisation dans l'alcool à 95° on obtient 145^g d'oxime pure, ce qui correspond à un rendement de 73 pour 100 du rendement théorique égal à 197^g.

Cette oxime fond à 142° au bloc Maquenne (corr.); Janny (3) indique 139°,5-140° et Bamberger et Séligman (4) 143°,5-144°.

**B. — RÉDUCTION DES OXIMES PRÉCÉDENTES
EN AMINES PRIMAIRES.**

On a proposé d'assez nombreuses méthodes pour la réduction des oximes en amines primaires. Celles que l'on utilise le plus fréquemment emploient l'hydrogène fourni par l'amalgame de sodium en présence d'acide acétique, par l'action du sodium sur l'alcool absolu, par l'électrolyse en solution sulfurique. On a recouru également aux procédés catalytiques.

Mais le procédé de choix pour la réduction des oximes semble

(1) MEYER et WARRINGTON, *D. ch. G.*, t. 20, 1887, p. 506.

(2) CLAUS, *Journ. pr.*, 2^e série, t. 46, 1892, p. 480.

(3) JANNY, *D. ch. G.*, t. 13, 1882, p. 2782.

(4) BAMBERGER et SÉLIGMAN, *D. ch. G.*, t. 36, 1903, p. 704.

être celui qui utilise le sodium et l'alcool éthylique absolu et c'est à ce procédé que nous nous sommes arrêtés.

Cette méthode de réduction a été employée, dès 1892, par Semmler ⁽¹⁾ qui mettait en œuvre cinq fois environ la quantité théorique de sodium. Wallach ⁽²⁾ s'en servit également pour réduire les différentes thuyonoximes, mais il n'indiqua pas les quantités de sodium qu'il employa. Harries et Tamemasa Haga ⁽³⁾ réduisirent la dioxime de l'acétylacétone en laissant tomber du sodium en petits morceaux dans la solution alcoolique de la dioxime. Ils utilisaient neuf fois la quantité théorique de sodium et un poids d'alcool égal à huit fois le poids du sodium mis en œuvre. Depuis, cette méthode fut utilisée par plusieurs chimistes, entre autres par Konovalow ⁽⁴⁾ qui prépara la benzhydrylamine en réduisant l'oxime de la benzophénone.

Nous avons effectué la réduction des oximes, dont la préparation a été décrite plus haut, d'après le mode opératoire suivant :

On utilise un ballon à trois tubulures surmonté d'un bon réfrigérant à reflux, muni lui-même d'un tube à chlorure de calcium. On emploie un poids de sodium double de la quantité théorique (8^{at} de sodium au lieu de 4^{at} pour 1^{mol} d'amine) et un poids d'alcool absolu, récemment distillé sur du sodium, égal à huit ou neuf fois le poids de sodium mis en œuvre.

L'oxime est dissoute dans l'alcool absolu bouillant, on ajoute le sodium coupé en cubes, le plus rapidement possible, de façon à maintenir une vive ébullition. A la fin de l'opération, il est le plus souvent nécessaire de chauffer pendant quelque temps afin que la totalité du sodium réagisse. On chasse par distillation une partie de l'alcool en arrêtant l'opération lorsque le résidu commence à se prendre en masse. On y ajoute alors de l'eau de façon à décomposer l'éthylate de sodium formé et l'on distille complètement l'alcool.

Le résidu, contenant l'amine, est soumis à un entraînement

(1) SEMMLER, *D. ch. G.*, t. 23, 1892, p. 3343.

(2) O. WALLACH, *Ann. Chem.*, t. 286, 1895, p. 90.

(3) HARRIES et TAMEMASA HAGA, *D. ch. G.*, t. 32, 1899, p. 1191.

(4) KONOVALOW, *Journ. des Russischen Phys. Chem. Ges.*, t. 33, p. 46; *Centralblatt*, t. 1, 1901, p. 1002.

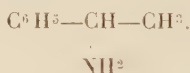
à la vapeur d'eau jusqu'à ce que le liquide distillé ne soit plus alcalin. Le liquide, résultant de l'entraînement à la vapeur d'eau, où surnage l'amine sous forme d'une couche huileuse, est additionné d'un léger excès d'acide chlorhydrique en présence d'hélianthine et la solution de chlorhydrate d'amine ainsi obtenue est évaporée à consistance pâteuse au bain-marie.

L'alcool distillé, ayant entraîné une faible quantité d'amine, est additionné d'acide chlorhydrique en léger excès. On distille à nouveau et le résidu, contenant l'amine à l'état de chlorhydrate, est évaporé à consistance pâteuse au bain-marie.

Les chlorhydrates d'amine, réunis, sont additionnés d'un excès de lessive de soude, et l'on épuise par trois fois au benzène. Les solutions benzéniques sont séchées sur du sulfate de sodium sec. Le benzène est distillé en prenant soin de munir l'appareil d'une colonne et l'amine est rectifiée ensuite sous pression réduite.

α-phéno-éthylamine.

Phényl-1-amino-1-éthane



Cette amine a été préparée par réduction de l'oxime de l'acétophénone selon le mode opératoire exposé ci-dessus.

On dissout 80^g d'oxime dans 950^g d'alcool absolu et l'on ajoute peu à peu 108^g de sodium. On isole finalement 58^g d'α-phéno-éthylamine pure, ce qui correspond à un rendement de 81 pour 100 du rendement théorique.

Cette amine bout à 81^o,5-82^o sous 12-13^{mm} (corr.).

Chlorhydrate. — Ce sel préparé par neutralisation directe de la base cristallise facilement de sa solution aqueuse sous forme d'une poudre cristalline blanche fusible à 160^o au bloc Maquenne (corr.).

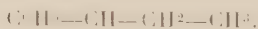
Analyse du chlorhydrate.

Dosage d'azote (Kjeldahl). — Substance : 0^g,2033; SO⁴ H² 0,0966 n : 13^{cm},4, soit trouvé : N 8,91 pour 100. Calculé pour C⁸ H¹² N Cl : N 8,88 pour 100.

Dosage de chlore. — Substance : 0g,4775; Ag Cl 0g,4355, soit trouvé : Cl 22,55 pour 100. Calculé pour C⁸H¹²N Cl : Cl 22,53 pour 100.

α-phéno-propylamine.

Phényl-1-amino-1-propane



La réduction de l'oxime de la propiophénone fournit cette amine avec un rendement de 75 pour 100 du rendement théorique.

On a mis en œuvre 74g,5 d'oxime (0^{mol},5), en solution dans 850g d'alcool absolu, et 90g de sodium. On isole après réaction 49g d'amine pure distillant à 86°-87° sous 13-14^{mm} (corr.).

Chlorhydrate. — Ce sel cristallise de sa solution aqueuse bouillante en fines aiguilles blanches fusibles à 187° au bloc Maquenne (corr.).

Analyse du chlorhydrate.

Dosage d'azote (Kjeldahl). — Substance : 0g,4256; SO⁴ H² 0,0966 n : 26^{cm}³, soit trouvé : N 8,26 pour 100. Calculé pour C⁹H¹⁴N Cl : N 8,16 pour 100.

Dosage de chlore. — Substance : 0g,4057; Ag Cl : 0g,3373, soit trouvé : Cl 20,56 pour 100. Calculé pour C⁹H¹⁴N Cl : Cl 20,69 pour 100.

α-phéno-butylamine n.

Phényl-1-amino-1-butane



Cette amine a été préparée avec un rendement de 82 pour 100 du rendement théorique en réduisant l'oxime de la butyrophénone n.

La réduction de 55g d'oxime en solution dans 600g d'alcool absolu par 65g de sodium a fourni 41g d'amine pure bouillant à 104°-105° sous 18-19^{mm} (corr.).

Chlorhydrate. — Ce sel est très soluble dans l'eau pure. Il cristallise aisément de sa solution aqueuse fortement chlorhydrique, solvant dans lequel ce chlorhydrate est beaucoup moins soluble que dans l'eau pure. Après dessiccation dans le vide sulfurique en présence de potasse caustique (ce qui le prive de l'acide chlorhydrique retenu), il se présente sous forme de fines aiguilles blanches fusibles à 286° au bloc Maquenne (corr.).

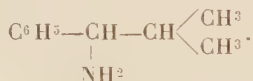
Analyse du chlorhydrate.

Dosage d'azote (Kjeldahl). — Substance : 0g,4337; SO⁴ H² 0,0966 n : 24^{cm}3,75, soit trouvé : N 7,71 pour 100. Calculé pour C¹⁰ H¹⁶ N Cl : N 7,54 pour 100.

Dosage de chlore. — Substance : 0g,3850; Ag Cl : 0g,2967, soit trouvé : Cl 19,05 pour 100. Calculé pour C¹⁰ H¹⁶ N Cl : Cl 19,13 pour 100.

α-phéno-isobutylamine.

Phényl-1-méthyl-2-amino-1-propane



En réduisant 66g d'oxime de l'isobutyrophénone, en solution dans 730g d'alcool absolu, par 78g de sodium, nous avons obtenu 45g d'amine pure bouillant à 97°,5-98°,5 sous 15-16^{mm} (corr.), ce qui correspond à un rendement de 75 pour 100 du rendement théorique.

Chlorhydrate. — Ce sel de l'α-phéno-isobutylamine est très soluble dans l'eau, de même que le chlorhydrate de l'α-phéno-butylamine n. On l'obtient par cristallisation de sa solution aqueuse fortement chlorhydrique et on le dessèche de la même façon que son isomère.

Il se présente sous forme de fines aiguilles blanches fusibles à 272° au bloc Maquenne (corr.).

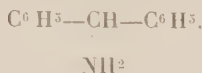
Analyse du chlorhydrate.

Dosage d'azote (Kjeldahl). — Substance : 0g,3579; SO⁴ H² 0,0966 n : 19^{cm}3,9, soit trouvé : N 7,51 pour 100. Calculé pour C¹⁰ H¹⁶ N Cl : N 7,54 pour 100.

Dosage de chlore. — Substance : 0^g,5183; Ag Cl : 0^g,4009, soit trouvé : Cl 19,12 pour 100. Calculé pour C¹⁰ H¹⁶ N Cl : Cl 19,13 pour 100.

Benzhydrylamine.

Amino-1-diphénylamine



Nous avons obtenu la benzhydrylamine avec un rendement de 75 pour 100 du rendement théorique en réduisant l'oxime de la benzophénone.

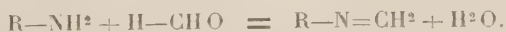
La réduction de 54^g d'oxime, en solution dans 500^g d'alcool absolu, par 54^g de sodium, nous a fourni 38^g de benzhydrylamine distillant à 290°-291° sous 756^{mm} (corr.).

Chlorhydrate. — Il cristallise facilement de sa solution alcoolique et fond à 269° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de chlore. — Substance : 0^g,3680; Ag Cl : 0^g,2410; soit trouvé : Cl 16,19 pour 100. Calculé pour C¹³ H¹⁴ N Cl : Cl 16,17 pour 100.

C. — ESSAI DE PRÉPARATION DES DÉRIVÉS MÉTHYLÉNIQUES DES AMINES PRIMAIRES PRÉCÉDENTES.

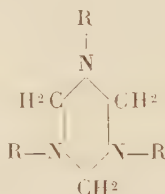
On sait, depuis les travaux de Kolotow ⁽¹⁾ et de Henry ⁽²⁾, que les amines primaires réagissent sur l'aldéhyde formique en donnant naissance, avec élimination de 1^{mol} d'eau, à des imines méthyléniques



⁽¹⁾ KOLOTOW, *Journ. Phys. Chem. Russe*, 1^{re} série, 1885, p. 229; *D. ch. G.*, t. 18, 1885, p. 611.

⁽²⁾ HENRY, *Bull. Acad. roy. Belgique*, 3^e série, t. 26, 1893, p. 200; t. 28, 1894, p. 355; t. 29, 1895, p. 23.

Cambier et Brochet ⁽¹⁾, en étudiant la densité de vapeur et en déterminant le poids moléculaire de certains de ces composés par cryoscopie, furent amenés à considérer ces corps comme dérivant de l'hexahydrotriazine par trimérisation de la forme linéaire, et répondant, par conséquent, à la constitution représentée par le schéma



Ultérieurement, l'étude des propriétés de ces imines vint confirmer cette manière de voir. C'est ainsi que Duden et Scharff ⁽²⁾ préparèrent un picrate de méthylène-méthylamine dans lequel 1^{mol} d'acide picrique est combinée à 3^{mol} de méthylène-méthylamine prise sous sa forme simple $\text{CH}^2 = \text{N} - \text{CH}^3$.

De même, Einhorn et Prettnner ⁽³⁾, étudiant la méthylène-éthylamine simple, obtinrent un iodhydrate, un picrate et un iodométhylate qui, d'après les résultats de leurs analyses, dérivent de la forme trimère de la méthylène-éthylamine $(\text{CH}^2 = \text{N} - \text{C}^2\text{H}^5)^3$.

M. Bardan ⁽⁴⁾ étudia les produits obtenus par action de l'aldéhyde formique sur la benzylamine et quelques-uns de ses homologues substitués dans le noyau.

Il obtint des composés solides d'une assez grande stabilité, due, semble-t-il, à leur constitution cyclique ne comportant plus de liaison éthylénique. De tels corps, en effet, restent inaltérés quand on les soumet à l'action des organo-magnésiens et ne s'hydrogènent pas quand on les traite par le sodium et l'alcool absolu.

⁽¹⁾ CAMBIER et BROCHET, *Bull. Soc. chim.*, t. 13, 1895, p. 463; *C. R. Acad. Sc.*, t. 120, p. 150.

⁽²⁾ DUDEN et SCHARFF, *Ann. Chem.*, t. 288, 1895, p. 252; *D. ch. G.*, t. 28, 1895, p. 937.

⁽³⁾ EINHORN et PRETTNER, *Ann. Chem.*, t. 334, 1904, p. 224.

⁽⁴⁾ M. BARDAN, *Thèse de Doctorat ès sciences*, Paris, 1928.

Nous nous sommes proposé de préparer les combinaisons de ce type susceptibles de se former à partir des α -phéno-alcoylamines que nous avons obtenues, ces dérivés méthyléniques pouvant apparaître comme produits transitoires au cours de l'action de méthylation par l'aldéhyde formique dont il sera ultérieurement question.

Nous avons donc fait réagir la solution commerciale d'aldéhyde formique, préalablement titrée, sur les dites amines, en procédant d'après le mode opératoire suivant :

On chauffe à reflux pendant 1 heure un mélange de 0^{mol},05 d'amine primaire, de 30^g d'alcool à 95° et de 5^{cm³} de solution d'aldéhyde formique à 35 pour 100 (ce qui correspond à un léger excès d'aldéhyde formique).

On élimine l'alcool par distillation et le résidu est additionné d'eau et d'éther qui s'empare de la base formée. La solution étherée est lavée avec un peu d'eau ammoniacale afin d'éliminer les traces d'aldéhyde formique éventuellement entraîné, puis, après lavage à l'eau et dessiccation, on évapore à sec et le résidu obtenu est desséché dans le vide sulfurique.

Malgré tous nos efforts, nous n'avons pu faire cristalliser les résidus visqueux obtenus par action de l'aldéhyde formique sur l' α -phéno-éthylamine, sur l' α -phéno-propylamine et sur les deux α -phéno-butylamines. Par contre, la benzhydrylamine, étudiée comparativement, donne facilement une hexahydrotriazine cristallisée.

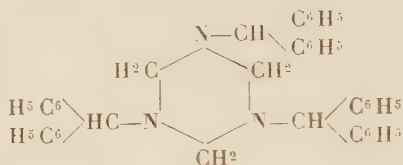
Action de l'aldéhyde formique sur la benzhydrylamine.

Tribenzhydrylhexahydrotriazine. — Nous avons fait réagir l'aldéhyde formique sur la benzhydrylamine en suivant le mode opératoire précédent. Nous avons obtenu avec le rendement théorique une masse blanche que nous avons purifiée par cristallisation dans le benzène où elle est peu soluble même à l'ébullition.

La tribenzhydrylhexahydrotriazine obtenue se présente sous forme de très fines aiguilles blanches. Elle fond à 268° au bloc Maquenne (corr.) et à 252° en tube capillaire (corr.).

Dosage d'azote (Kjeldahl). — Substance : 0^g,3084; SO⁴ H² O, 10 n : 15^{cm³},7, soit trouvé : N 7,12 pour 100. Calculé pour C¹⁴ H¹³ N : N 7,17 pour 100.

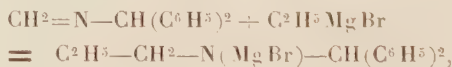
La très faible solubilité de cette base dans la plupart des solvants ne nous a pas permis de déterminer son poids moléculaire par la méthode cryoscopique, mais son point de fusion élevé, ainsi que ses faibles solubilités, semblent indiquer un degré de condensation moléculaire élevé correspondant vraisemblablement à celui de la tribenzhydrylhexahydrotriazine



A température ordinaire ce composé ne semble pas réagir sur l'iodeure de méthyle.

Étant donné que ce composé méthylénique, s'il existe sous la forme monomère $\text{CH}^2 = \text{N} - \text{CH} (\text{C}^6\text{H}_5)^2$, doit se comporter comme un composé non saturé, nous l'avons traité d'une part, par un composé organo-magnésien et nous avons essayé, d'autre part, de l'hydrogéner par action du sodium et de l'acool absolu.

Essai de réaction du bromure d'éthylmagnésium sur la tribenzhydrylhexahydrotriazine. — La réaction possible de la méthylènebenzhydrylamine monomère sur le bromure d'éthylmagnésium pourrait se représenter de la façon suivante :



et après intervention de l'eau, on devrait obtenir l'amine



c'est-à-dire la N-propylbenzhydrylamine.

On prépare l'organo-magnésien par la méthode classique à partir de 1^g de magnésium (0^{mol},04). On y ajoute 2^g de l'hexahydrotriazine. Il semble ne se produire aucune réaction. On chauffe

à reflux pendant 4 heures et l'on décompose le produit obtenu par l'action de 25^{cm³} d'une solution saturée de chlorhydrate d'ammoniaque légèrement ammoniacale.

La magnésie formée ne se dissout pas entièrement à cause de la présence d'éther et l'on obtient un magma. On l'essore et on le lave avec un peu d'eau que l'on réunit au filtrat. Celui-ci est alors épuisé à l'éther que l'on traite lui-même par quelques centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 10 pour 100.

Les solutions chlorhydriques sont évaporées à sec. Le résidu pèse 8^g; il semble formé uniquement de chlorhydrate d'ammoniaque et sa solution aqueuse donne une réaction positive quand on l'additionne de réactif de Nessler.

La masse essorée est desséchée, puis épuisée au benzène bouillant. Le liquide d'épuisement évaporé laisse cristalliser 1^g,30 de l'hexahydrotriazine fondant à 165° au bloc Maquenne (corr.) et les eaux mères évaporées à sec permettent de récupérer encore 0^g,35 de l'hexahydrotriazine.

On retrouve donc 1^g,65 de l'hexahydrotriazine sur les 2^g mis en œuvre; les pertes semblent dues à la difficulté avec laquelle elle se dissout dans le benzène.

Essai d'hydrogénation de la tribenzhydrylhexahydrotriazine. — La fixation de 2^{at} d'hydrogène sur la méthylène-benzhydrylamine supposée monomère devrait engendrer la N-méthylbenzhydrylamine



On introduit dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux 4^g de l'hexahydrotriazine et 30^{cm³} d'alcool absolu. On porte à l'ébullition et on laisse tomber dans la solution bouillante 3^g de sodium divisés en petits fragments. On opère assez rapidement de façon à maintenir une forte ébullition et l'on chauffe, en fin d'opération, jusqu'à ce que la totalité du sodium ait disparu.

Après refroidissement, on traite par l'eau de façon à décomposer l'éthylate de sodium formé. Il subsiste une masse solide importante que l'on essore et qu'on lave avec un peu d'eau. Les solutions aqueuses réunies sont épuisées à l'éther que l'on traite

lui-même par quelques centimètres cubes d'acide chlorhydrique à 10 pour 100. Le résidu d'évaporation de cette solution chlorhydrique est insignifiant et ne permet aucun essai d'identification.

On récupère d'autre part 3^g,90 de tribenzhydrylhydrotriazine sur les 4^g mis en œuvre. Après cristallisation dans le benzène bouillant, on obtient des cristaux fondant à 268°-269° au bloc Maquenne (corr.) comme l'hexahydrotriazine primitive.



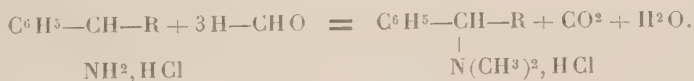
CHAPITRE II.

MÉTHYLATION DE QUELQUES α -PHÉNO-ALCOYLAMINES PAR L'ACTION DE L'ALDÉHYDE FORMIQUE SUR LEURS CHLORHYDRATES EN SOLUTION AQUEUSE.

Comme nous l'avons indiqué dans l'introduction à ce travail, Eschweiler et Koeppen, après Plöchl, obtinrent du sulfate de triméthylamine en faisant réagir, sous pression, l'aldéhyde formique sur le sulfate d'ammonium en solution aqueuse. Ils généralisèrent d'ailleurs cette méthode de méthylation et l'appliquèrent à plusieurs amines primaires ou secondaires prises généralement sous forme de sels. Dans tous les cas, ils parvinrent au sel correspondant de l'amine tertiaire, c'est-à-dire qu'ils provoquaient une méthylation complète à l'azote de l'amine primaire mise en œuvre.

Il était donc permis de penser qu'en faisant agir dans les mêmes conditions l'aldéhyde formique sur les chlorhydrates des amines primaires dont j'ai décrit la préparation d'autre part, je serais conduit aux amines tertiaires N-diméthylées correspondantes. D'ailleurs, récemment, Stevens ⁽¹⁾ prépara de la sorte plusieurs amines N-diméthylées et en particulier la N-diméthyl- α -phénoéthylamine et la N-diméthylbenzhydrylamine dont il sera question plus loin.

L'équation suivante peut représenter schématiquement cette réaction



(1) Th. STEVENS STEVENS, *Journ Chem. Soc.*, t. 133, 1930, p. 2107.

Je l'ai effectuée sur le chlorhydrate de l' α -phéno-éthylamine et sur quelques-uns de ses homologues. Tous se comportent normalement et donnent naissance aux amines N-diméthylées attendues avec les rendements suivants :

	Pour 100 du rendement théorique.
N-diméthyl- α -phéno-éthylamine	31
N-diméthyl- α -phéno-propylamine.....	43
N-diméthyl- α -phéno-butylamine <i>n</i>	37
N-diméthyl- α -phéno-isobutylamine	25

Ces rendements n'apparaissent pas comme très satisfaisants, mais leur faible valeur s'explique en partie par le fait que les quantités d'amines primaires mises en œuvre étaient de l'ordre de 0^{mol},04.

J'ai constaté d'autre part, et dans tous les cas étudiés, la production en quantité reconnaissable du composé cétonique correspondant, qui fut le plus souvent caractérisé et dosé par la formation et la pesée de sa semicarbazone.

La semicarbazone de l'acétophénone et de ses homologues se forme avec une difficulté assez grande, croissant à mesure que l'on s'élève dans la série et la réaction ne semble pas totale. Il s'ensuit que les rendements en dérivés cétoniques déduits de la pesée de la semicarbazone n'ont, tout au plus, qu'une valeur relative. La semicarbazone de l'isobutyrophénone se forme très imparfaitement et j'ai préféré, dans ce cas, recueillir la cétone elle-même et la peser.

Dans les réactions étudiées j'ai obtenu les rendements suivants en cétones :

	Pour 100 du rendement théorique.
Méthylation de l' α -phéno-éthylamine : acétophénone.....	1
Méthylation de l' α -phéno-propylamine : propiophénone....	1,5
Méthylation de l' α -phéno-butylamine <i>n</i> : butyrophénone <i>n</i> ..	15
Méthylation de l' α -phéno-isobutylamine : isobutyrophénone.	27

Dans ces opérations, les rendements respectifs en amines

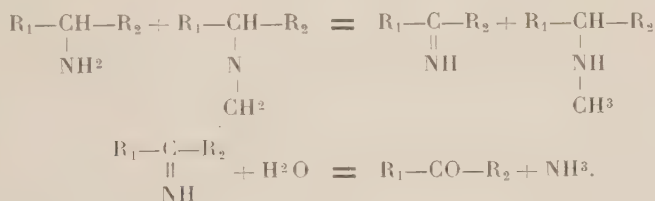
N-diméthylées et en cétones ne permettent de retrouver qu'une fraction des masses entrant en réaction. Il ne semble pas qu'il subsiste d'amine primaire non transformée car les rectifications des amines N-diméthylées fournissent des fractions accessoires insignifiantes. De plus, je n'ai pas tenté de mettre en évidence, dans les résidus d'isolement des produits obtenus, les dérivés méthyléniques de la forme $C^6H^5-CH(R)-N=CH^2$ susceptibles de se former; leur caractérisation eut d'ailleurs été difficile, puisque, comme je l'ai déjà dit plus haut, je n'ai pu les obtenir cristallisés par action directe de l'aldéhyde formique sur l'amine primaire libre.

La production de cétone correspond à une élimination d'ammoniac qui doit se transformer lui-même, sous l'influence de l'aldéhyde formique, en amines volatiles, probablement en triméthylamine qui ne fut décelée que par son odeur.

Le mécanisme qui rendrait compte de la formation des cétones est incertain. On peut envisager à son sujet deux hypothèses.

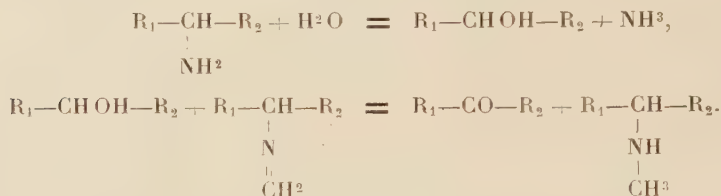
L'une, due à M. Sommelet, suivant laquelle l'amine primaire réagirait sur la méthylène-amine ayant pu se former par action antérieure de l'aldéhyde formique sur l'amine primaire libre; il y aurait alors production d'une amine secondaire et d'une imine. Celle-ci, sous l'influence de l'eau, se transformerait ensuite en cétone et en ammoniac.

Les schémas suivants rendent compte de ces transformations :



L'autre hypothèse admettrait, dans une première phase et sous l'influence de l'eau, la formation d'ammoniac et d'alcool secondaire aux dépens de l'amine primaire. L'alcool secondaire ainsi formé, réagirait à son tour sur la méthylène-amine produite d'autre part, pour donner naissance à de la cétone et à de l'amine

secondaire N-monométhylée d'après les schémas suivants :



Ces deux manières de voir peuvent d'ailleurs, jusqu'à un certain point, être considérées comme équivalentes.

J'ai également étudié la méthylation de la benzhydrylamine, prise sous forme de chlorhydrate, par l'aldéhyde formique en solution aqueuse.

La N-diméthylbenzhydrylamine qui se forme alors avec un rendement de 43 pour 100 du rendement théorique, est accompagnée d'une quantité de benzophénone correspondant à un rendement de 50 pour 100 environ du rendement théorique.

M. Sommelet ⁽¹⁾ avait déjà préparé la N-diméthylbenzhydrylamine avec un rendement de 63 pour 100 en soumettant la benzhydrylamine libre à l'action de l'aldéhyde et de l'acide formiques. L'amine N-diméthylée obtenue était accompagnée de benzophénone formée avec un rendement de 25 pour 100.

Ces réactions s'effectuent en tubes scellés que l'on chauffe à 115°-120° pendant 12 heures. La réaction produit une quantité variable de gaz carbonique. L'emploi de tubes scellés présente plusieurs inconvénients, entre autres celui de limiter fortement les quantités de produits entrant en réaction. Toutefois, je n'ai procédé à aucun essai en vase ouvert, mais il ne semble pas impossible, à première vue, que la réaction se produise tout aussi bien en opérant de cette manière.

La quantité d'aldéhyde formique mise en réaction a été du double de la quantité théoriquement nécessaire, soit 6 mol pour 1 mol de chlorhydrate d'amine.

Après la chauffe, les tubes contenaient un liquide limpide ou légèrement opalescent, présentant une réaction acide au tournesol,

(1) M. SOMMELET, *Bull. Soc. chim.*, 4^e série, t. 39, 1926, p. 581.

que surnageaient des gouttelettes huileuses constituées par la cétone.

Le mode opératoire destiné à isoler les produits de la réaction a été le suivant dans presque tous les cas.

Le contenu des tubes, additionné d'un excès de lessive de soude destiné à libérer les bases, est soumis à un entraînement à la vapeur d'eau jusqu'à ce que le liquide distillé ne soit plus alcalin à la phtaléine. Le produit distillé, contenant les bases et la cétone éventuellement formée, est additionné d'un léger excès d'acide chlorhydrique en présence d'hélianthine, puis soumis à un second entraînement à la vapeur d'eau dans le but d'isoler la cétone.

Le résidu de cet entraînement, constitué par une solution aqueuse de chlorhydrates d'amines, est évaporé au bain-marie à consistance pâteuse, additionné d'un excès de lessive de soude et épuisé par deux fois à l'éther.

Les solutions éthérées réunies, lavées d'abord à l'aide d'une petite quantité d'eau fortement ammoniacale afin d'éliminer, s'il y a lieu, les dernières traces d'aldéhyde formique, puis à l'eau distillée, sont ensuite séchées sur du sulfate de sodium sec et privées d'éther par distillation. L'amine est purifiée par rectification sous pression réduite.

Le distillat provenant du second entraînement à la vapeur d'eau, et contenant la cétone formée, est additionné d'un excès d'acétate de sodium et de chlorhydrate de semicarbazide. La semicarbazone obtenue est purifiée par cristallisation dans l'alcool à 95°.

Méthylation de l' α -phéno-éthylamine.

La méthylation de l' α -phéno-éthylamine par chauffage de son chlorhydrate avec l'aldéhyde formique a été réalisée à partir de 6g,30 (0^{mol},04) de chlorhydrate de l'amine primaire réparti en plusieurs tubes avec 20^{cm}³ de solution d'aldéhyde formique à 36 pour 100, soit le double de la quantité théorique.

La chauffe a été poursuivie pendant 12 heures à 115°-120° et l'on a constaté à l'ouverture des tubes une assez forte pression due au gaz carbonique. Le mode opératoire exposé ci-dessus permet d'isoler 1g,90 de N-diméthyl- α -phéno-éthylamine distillant

à 75° - 76° sous 12^{mm} (corr.), ce qui correspond à un rendement de 31 pour 100.

Cette amine tertiaire se présente sous la forme d'une huile facilement entraînable à la vapeur d'eau, se colorant assez rapidement à l'air. Son chlorhydrate retient l'eau très énergiquement et il est nécessaire de le sécher longuement à l'étuve avant de le purifier.

Bromhydrate $\text{C}^{10} \text{H}^{16} \text{N Br}$. — Ce bromhydrate a été préparé par neutralisation en présence d'hélianthine, de l'amine par l'acide bromhydrique dilué. On le sèche pendant 48 heures à l'étuve à 100° et on le purifie par cristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther anhydres, car il est fortement déliquescent.

Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche fusible à 163° - $163^{\circ},5$ au bloc Maquenne (corr.).

Analyse du bromhydrate.

Dosage d'azote (Kjeldahl). — Substance : $0,2986$; $\text{SO}^4 \text{H}^2$ $0,0966$ n : $13^{\text{cm}^3},65$, soit trouvé : N 6,18 pour 100. Calculé pour $\text{C}^{10} \text{H}^{16} \text{N Br}$: N 6,08 pour 100.

Dosage de brome. — Substance : $0,5448$; Ag Br : $0,4455$, soit trouvé : Br $34,79$ pour 100. Calculé pour $\text{C}^{10} \text{H}^{16} \text{N Br}$: N $34,78$ pour 100.

Iodométhylate $\text{C}^{11} \text{H}^{18} \text{N I}$. — On le prépare en faisant réagir l'amine en solution chloroformique sur un excès d'iodure de méthyle. Après trois jours, l'iodométhylate ne s'est pas déposé. On évapore alors le chloroforme qui laisse un résidu solide légèrement jaunâtre et très soluble dans l'eau. Ce produit est purifié par cristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther.

L'iodométhylate ainsi obtenu se présente sous forme d'une poudre cristalline très légèrement jaunâtre fusible à $148^{\circ},5$ - 149° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : $0,5309$; Ag I : $0,4288$, soit trouvé : I $43,63$ pour 100. Calculé pour $\text{C}^{11} \text{H}^{18} \text{N I}$: I $43,64$ pour 100.

Picrate $\text{C}^{16} \text{H}^{18} \text{O}^7 \text{N}^4$. — On dissout $0,53$ d'amine tertiaire dans le benzène sec. On dissout d'autre part, également dans le benzène sec, la quantité équimoléculaire d'acide picrique, soit $0,75$. On mélange les deux solutions. Le picrate se dépose

rapidement; on en recueille 12,05, après 48 heures, soit un rendement de 84 pour 100 du rendement théorique.

Ce picrate se présente sous la forme d'une poudre cristalline jaune fusible à 135° au bloc Maquenne (corr.).

Comme je l'ai indiqué plus haut, les produits de la réaction contiennent de l'acétophénone, à côté de l'amine N-diméthylée. Cette cétone a été caractérisée par sa transformation en semicarbazone par l'action prolongée d'un excès de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de sodium en solution alcoolique concentrée.

Après plusieurs jours de contact, la semicarbazone commence à cristalliser; on la précipite totalement par addition d'eau, on l'essore à la trompe, on la sèche et on la pèse.

On recueille ainsi 08,08 de semicarbazone, ce qui représente un rendement de 1 pour 100 environ en acétophénone. Après purification par cristallisation dans l'alcool à 95°, cette semicarbazone se présente sous forme de fines aiguilles blanches fusibles à 200°-201° au bloc Maquenne (corr.). Klages⁽¹⁾ indique 201° et Stobbe⁽²⁾ 195°-198°.

La N-diméthyl- α -phéno-éthylamine a déjà été préparée par Skita et Keil⁽³⁾ en hydrogénant l'acétophénone en présence de platine et de solution de diméthylamine à 33 pour 100. Après purification en la transformant en picrate, ils l'obtinrent sous forme d'une huile bouillant à 73°,5 sous 14^{mm}.

Th. Stevens prépara également la N-diméthyl- α -phéno-éthylamine en chauffant le chlorhydrate de l' α -phéno-éthylamine avec « une solution de formol à 40 pour 100 » en tubes scellés à 130° pendant 3 heures.

Il purifia lui aussi l'amine tertiaire obtenue par sa transformation en picrate (F = 134°-137°), mais ne mentionne pas la formation d'acétophénone.

(1) KLAGES, *D. ch. G.*, t. 37, 1904, p. 2306.

(2) STOBBE, *Ann. Chem.*, t. 308, 1899, p. 124.

(3) SKITA et F. KEIL, *D. ch. G.*, t. 63, 1930, p. 34.

Méthylation de l' α -phéno-propylamine.

Nous avons obtenu, en méthylant comme précédemment, 6g,90 de chlorhydrate de l' α -phéno-propylamine ($0^{\text{mol}},04$), 2g,80 de N-diméthyl- α -phéno-propylamine distillant à 88°-89° sous 15-16^{mm}, ce qui représente un rendement de 43 pour 100 du rendement théorique.

Cette amine, qui est une huile entraînable à la vapeur d'eau, ne semble pas avoir été déjà préparée.

Bromhydrate $\text{C}^{11} \text{H}^{18} \text{N Br}$. — Ce sel, obtenu par action directe de l'acide bromhydrique dilué sur l'amine tertiaire, est légèrement hygroscopique et très soluble dans l'eau. Purifié par cristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther, il se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche fusible à 154°-155° au bloc Maquenne (corr.).

Analyse du bromhydrate.

Dosage d'azote (Kjeldahl). — Substance : 0g,2936; $\text{SO}^4 \text{H}^2$ 0,0966 n : 12^{cm}3,6, soit trouvé : N 5,80 pour 100. Calculé $\text{C}^{11} \text{H}^{18} \text{N Br}$: N 5,73 pour 100.

Dosage de brome. — Substance : 0g,4629; Ag Br : 0,3089, soit trouvé : Br 32,62 pour 100. Calculé pour $\text{C}^{11} \text{H}^{18} \text{N Br}$: Br 32,78 pour 100.

Iodométhylate $\text{C}^{12} \text{H}^{20} \text{N I}$. — Cet iodométhylate se forme bien par action directe de l'iodure de méthyle sur l'amine tertiaire, mais la réaction est très vive. Il est préférable de diluer les réagissants en opérant en solution chloroformique.

Après 3 jours de contact, l'iodométhylate ne se dépose pas; on évapore le solvant et l'on obtient une masse jaunâtre très soluble dans l'eau. Cristallisé à partir d'un mélange d'alcool et d'éther, ce sel se présente sous forme d'une poudre cristalline légèrement jaunâtre, fusible à 161°-161°5 au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : 0g,3917; Ag I : 0g,3013, soit trouvé : I 41,55 pour 100. Calculé pour $\text{C}^{12} \text{H}^{20} \text{N I}$: I 41,63 pour 100.

Picrate $\text{C}^{17} \text{H}^{20} \text{O}^7 \text{N}^4$. — Ce sel se forme avec un rendement

voisin du rendement théorique en mélangeant une solution d'amine dans du benzène sec avec une quantité équimoléculaire d'acide picrique également dissous dans du benzène sec.

On recueille après 48 heures une poudre cristalline jaune, fusible à 167° au bloc Maquenne (corr.).

La propiophénone qui prend naissance au cours de cette méthylation a été caractérisée par sa transformation en semicarbazone. Celle-ci, purifiée par cristallisation dans l'alcool à 95°, se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche fusible à 179° au bloc Maquenne (corr.). Les points de fusion indiqués dans la littérature varient entre 173°-175° (Stobbe et Niedenzu) ⁽¹⁾ et 182° (Blaise) ⁽²⁾.

Nous avons obtenu ainsi 0g,12 de semicarbazone brute correspondant à un rendement de 1,5 pour 100 en propiophénone.

Méthylation de l' α -phéno-butylamine *n*.

La méthylation de 9g,30 de chlorhydrate de l' α -phéno-butylamine *n* (0^{mol},05) par 20^{cm}3 de solution d'aldéhyde formique à 36 pour 100, nous a fourni 3g,30 d'amine tertiaire, ce qui correspond à un rendement de 37 pour 100.

La N-diméthyl- α -phéno-butylamine *n* est d'une huile entraînable à la vapeur d'eau, distillant à 105°-106° sous 16-18^{mm}.

Elle ne semble pas avoir été déjà préparée.

Bromhydrate C¹² H²⁰ N Br. — Ce sel, obtenu par neutralisation de l'amine libre par l'acide bromhydrique, est très soluble dans l'eau, mais moins déliquescent que ses homologues inférieurs. Purifié par cristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther, il se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche fusible à 135°,5 au bloc Maquenne (corr.).

(1) STOBBE et NIEDENZU, *Ann. Chem.*, t. 321, 1902, p. 103.

(2) M. BLAISE, *C. R. Acad. Sc.*, t. 133, 1901, p. 1218.

Analyse du bromhydrate.

Dosage d'azote (Kjeldahl). — Substance : 0g,3245; $\text{SO}^4 \text{H}^2$ 0,0966 n : 13^{cm},15, soit trouvé : N 5,48 pour 100. Calculé pour $\text{C}^{12} \text{H}^{20} \text{N Br}$: N 5,42 pour 100:

Dosage de brome. — Substance : 0g,4960; Ag Br : 0g,3595, soit trouvé : Br 30,84 pour 100. Calculé pour $\text{C}^{12} \text{H}^{20} \text{N Br}$: Br 31 pour 100.

Iodométhylate $\text{C}^{13} \text{H}^{22} \text{N I}$. — Préparé en milieu chloroformique et purifié dans un mélange d'alcool et d'éther, cet iodométhylate est une poudre cristalline légèrement jaunâtre, fusible à 154° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : 0g,7663; Ag I : 0g,5642, soit trouvé : I 39,77 pour 100. Calculé pour $\text{C}^{13} \text{H}^{22} \text{N I}$: I 39,81 pour 100.

Comme dans les cas précédents, nous avons obtenu, à côté de l'amine N-diméthylée, une notable proportion de cétone.

La semicarbazone de la butyrophénone *n* obtenue se forme lentement en faisant réagir à froid le chlorhydrate de semicarbazide en présence d'acétate de sodium en solution concentrée. Après huit jours de contact, quelques cristaux de semicarbazone étant apparus, on ajoute de l'eau distillée avec précaution et la semicarbazone se précipite sous forme d'une huile épaisse se prenant complètement en masse après 24 heures. Essorée, lavée et séchée, elle pèse 1g,55, ce qui correspond à un rendement de 15 pour 100 en butyrophénone *n*. Après cristallisation dans l'alcool à 95°, cette semicarbazone se présente sous forme de cristaux aiguillés blancs fusibles à 185° au bloc Maquenne (corr.). Sorge (1) indique 188° comme point de fusion.

Dosage d'azote (Dumas). — Substance : 0g,1751; volume d'azote : 31^{cm},6; $\text{H} = 747^{\text{mm}}$, $t = 16^\circ$, soit trouvé : N 20,57 pour 100. Calculé pour $\text{C}^{11} \text{H}^{15} \text{ON}^3$: N 20,48 pour 100.

(1) SORGE, *D. ch. G.*, t. 38, 1902, p. 1074.

Méthylation de l' α -phéno-isobutylamine.

Nous avons préparé la N-diméthyl- α -phéno-isobutylamine de la même manière que les amines N-diméthylées précédentes, à partir de 0^g,30 de chlorhydrate d' α -phéno-isobutylamine (0^{mol},05).

Après la chauffe, les tubes renferment un liquide opalescent que surnage une importante couche huileuse.

Nous avons isolé des produits de la réaction 2^g,20 de N-diméthyl- α -phéno-isobutylamine, soit un rendement de 25 pour 100, ainsi que 2^g d'isobutyrophénone, soit un rendement de 27 pour 100.

La N-diméthyl- α -phéno-isobutylamine se présente sous forme d'une huile entraînable à la vapeur d'eau et distillant à 120°-121° sous 40-45^{mm}. Elle ne semble pas avoir été déjà préparée.

Bromhydrate C¹² H²⁰ N Br. — Préparé par action directe de l'acide bromhydrique sur l'amine libre, ce sel est très soluble dans l'eau; purifié par cristallisation dans un mélange d'alcool et d'éther, il se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche fusible à 164°₅ au bloc Maquenne (corr.).

Analyse du bromhydrate.

Dosage d'azote (Kjeldahl). — Substance : 0^g,2595; SO⁴ H² 0,0966 *n* : 10^{cm}³,5, soit trouvé : N 5,47 pour 100. Calculé pour C¹² H²⁰ N Br : N 5,42 pour 100.

Dosage de brome. — Substance : 0^g,3522; Ag Br : 0^g,2572, soit trouvé : Br 31,07 pour 100. Calculé pour C¹² H²⁰ N Br : N 31 pour 100.

Iodométhylate C¹³ H²² N I. — Préparé et purifié comme les précédents, cet iodométhylate se présente sous forme d'une poudre cristalline légèrement jaunâtre fusible à 149° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : 0^g,5285; Ag I : 0^g,3902, soit trouvé : I 39,89 pour 100. Calculé pour C¹³ H²² N I : I 39,81 pour 100.

L'isobutyrophénone produite dans cette réaction n'a pas été transformée en semicarbazone, car celle-ci se forme très imparfaitement, même après plusieurs semaines de contact de la cétone avec une solution alcoolique aussi concentrée que possible de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de sodium.

Le distillat du second entraînement à la vapeur d'eau contenant la cétone, a été épuisé au benzène. Des solutions benzéniques séchées, nous avons pu extraire par distillation 2^g d'une huile passant à 216°-220° sous la pression atmosphérique et constituée vraisemblablement par de l'isobutyrophénone.

Méthylation de la benzhydrylamine.

La méthylation de la benzhydrylamine, prise sous forme de chlorhydrate, nous a fourni de la N-diméthylbenzhydrylamine accompagné de benzophénone en quantité importante.

Le liquide provenant des tubes scellés, additionné d'une petite quantité d'acide chlorhydrique à 10 pour 100 est épuisé au benzène qui s'empare de la benzophénone éventuellement formée. Les solutions benzéniques, privées de benzène par distillation, abandonnent un résidu correspondant à un rendement de 50 pour 100 en benzophénone brute.

Cette benzophénone a été caractérisée, après cristallisation dans l'alcool à 95°, par son point de fusion [48°-49° au bloc Maquenne (corr.)] et par celui de sa phénylhydrazone [136°-137° au bloc Maquenne (corr.)].

Les solutions chlorhydriques, d'abord épuisées au benzène, sont évaporées au bain-marie, le résidu d'évaporation est additionné d'un excès de lessive de soude qui libère la N-diméthylbenzhydrylamine que l'on extrait à l'éther. Les solutions éthérées, séchées et évaporées, abandonnent un résidu qui correspond à un rendement de 43 pour 100 en N-diméthylbenzhydrylamine brute. Purifié par cristallisation dans l'alcool à 95°, cette amine tertiaire se présente sous forme d'aiguilles cristallines blanches fusibles à 71°-72° au bloc Maquenne (corr.).

Chlorhydrate C¹⁵ H¹⁸ N Cl. — Purifié par cristallisation dans l'alcool à 95°, il est constitué par une poudre cristalline blanche fusible à 200°-201° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de chlore. — Substance : 0^g,6768; Ag Cl : 0^g,3923, soit trouvé : Cl 14,33 pour 100. Calculé pour C¹⁵ H¹⁸ N Cl : Cl 14,34 pour 100.

La N-diméthylbenzhydrylamine a déjà été préparée par M. Sommelet ⁽¹⁾ en méthylant la benzhydrylamine libre par l'aldéhyde et l'acide formiques, et récemment par Stevens ⁽²⁾ qui utilisa comme nous le procédé d'Eschweiler.

(1) M. SOMMELET, *Bull. Soc. chim.*, 4^e série, t. 39, 1926, p. 581.

(2) Th. STEVENS STEVENS, *Journ. Chem. Soc.*, t. 133, 1930, p. 2107.

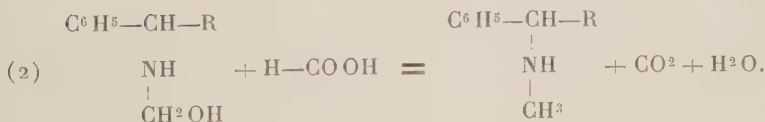
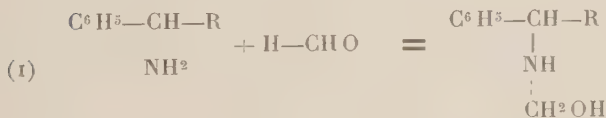
CHAPITRE III.

MÉTHYLATION DE QUELQUES α -PHÉNO-ALCOYLAMINES PAR L'ACTION DE L'ALDÉHYDE FORMIQUE ET DE L'ACIDE FORMIQUE.

Les résultats relatés dans le précédent chapitre montrent qu'en procédant à la méthylation des amines primaires étudiées, prises sous forme de chlorhydrates, par l'aldéhyde formique en solution aqueuse, on obtient toujours une quantité reconnaissable de cétone à côté du dérivé N-diméthylé attendu.

J'ai procédé à plusieurs méthylations de ces mêmes amines primaires libres, en recourant cette fois à l'emploi de l'aldéhyde formique et de l'acide formique. Il est possible d'admettre plusieurs phases dans cette réaction ainsi que nous l'avons déjà indiqué dans l'introduction à ce travail. Il y aurait d'abord addition de l'aldéhyde formique à l'amine primaire, ce qui donnerait naissance à une méthanolamine qui, dans une deuxième phase, serait réduite par l'acide formique en amine secondaire avec production d'eau et de gaz carbonique.

Les schémas suivants rendent compte de ces deux phases :



L'amine secondaire ainsi formée, en réagissant à son tour sur l'aldéhyde formique, puis sur l'acide formique, conduirait à l'amine tertiaire suivant un processus identique.

Dans des réactions analogues, portant sur la benzhydrylamine et ses homologues monoalcylés dans le noyau, M. Sommelet avait constaté, comme nous l'avons indiqué déjà, la production d'une benzophénone en quantité parfois prépondérante. De même, M. Bardan put isoler des aldéhydes benzoïques, des réactions de méthylation qu'il effectua par l'aldéhyde formique et l'acide formique, sur la benzylamine et ses homologues substitués dans le noyau.

Nous avons vérifié que l' α -phéno-éthylamine, ou ses homologues, se comportaient de même et donnaient naissance à une quantité appréciable d'acétophénone ou d'un de ses homologues, lorsqu'on méthylait ces amines primaires par l'action de l'aldéhyde et de l'acide formiques.

Toutefois, il nous est apparu assez rapidement que la concentration du milieu réactionnel en acide formique exerçait une influence marquée sur la quantité de cétone formée.

Dans les réactions où Leuckart et Wallach utilisaient l'action du formiate d'ammonium sec pour préparer des amines à partir des cétones, ces auteurs envisageaient, dans une première phase, la dissociation du formiate d'ammonium en ammoniac et en acide formique. Celui-ci, en réagissant, donne lieu à une production d'eau qui vient diluer le milieu réactionnel, mais on peut admettre que, tout au moins au début de la réaction, l'acide formique agit dans un milieu anhydre.

La modification apportée par Wallach à ce procédé consista en l'addition d'acide formique concentré au mélange de cétone et de formiate d'ammonium. Cet acide, ajouté en assez grande quantité, conservait jusqu'à la fin de la réaction et malgré la formation d'eau, une concentration assez élevée à laquelle on doit la production des dérivés formylés qui furent observés par Wallach.

Hess, dans la suite, procéda à de nombreuses méthylations à l'aide de l'aldéhyde et de l'acide formiques, mais l'acide qu'il employa était toujours plus ou moins dilué à une concentration variant de 3 à 25 pour 100 environ. Cet auteur ne semble donc

pas avoir attribué une grande importance à la concentration du mélange réactionnel en acide formique.

Dans le but de démontrer l'influence exercée par la concentration du milieu en acide formique sur la formation des cétones, j'ai procédé à deux séries de méthylations, en opérant, dans une première série, en présence d'acide formique relativement concentré puis, dans une deuxième série, en présence d'acide formique plus dilué.

La première série de méthylations fut effectuée en employant, pour 1^{mol} d'amine, un léger excès d'aldéhyde formique, à 36 pour 100 (2^{mol},2 au lieu des 2^{mol} théoriquement nécessaires) et un grand excès d'acide formique à 85 pour 100 (8^{mol} pour 1^{mol} d'amine). En tenant compte de la dilution due à l'eau apportée par la solution d'aldéhyde formique, la concentration initiale du milieu réactionnel en acide formique est ramenée à 67 pour 100 environ.

L'addition de la solution d'aldéhyde formique à l'amine libre provoque toujours une précipitation huileuse plus ou moins abondante, constituée vraisemblablement par les dérivés méthyléniques de la forme $C^6H^5-CH(R)-N=CH^2$ que je n'ai pu obtenir cristallisés (voir p. 31). Le mélange redevient limpide lorsqu'on ajoute l'acide formique. On chauffe alors l'ensemble dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. La réaction s'amorce assez rapidement, et grâce au dégagement de gaz carbonique, il se produit une effervescence qui se poursuit quand on cesse de chauffer. Quand elle s'est calmée, on chauffe une dizaine d'heures à l'ébullition.

Après chauffage, le liquide obtenu est limpide, mais contient quelques gouttelettes huileuses. Les produits de la réaction sont isolés en suivant un mode opératoire analogue à celui déjà employé dans les réactions décrites au précédent chapitre, lors de l'étude de la méthylation des α -phéno-alcoylamines, prises à l'état de chlorhydrates, par l'aldéhyde formique.

Les réactions de méthylation, que je décris ici, m'ont conduit encore à l'obtention des amines N-diméthylées accompagnées d'une quantité variable des cétones correspondantes, comme l'indique le tableau suivant :

Concentration initiale du mélange réactionnel en acide formique : 67 pour 100.

Amines mises en œuvre.	Rendements obtenus (% du rend. théor.).	
	Amine	
	N-diméthylée.	Cétone.
α -phéno-éthylamine.....	60	6
α -phéno-propylamine	68	15
α -phéno-butylamine <i>n.</i>	55	18
α -phéno-isobutylamine	45	17

Dans la seconde série d'expériences, j'ai renouvelé les méthylations précédentes en opérant cette fois en présence d'une solution d'acide formique possédant une concentration de 30 pour 100, sans modifier toutefois la quantité totale d'acide formique vrai introduit dans la réaction. J'ai remplacé la solution d'aldéhyde formique par du trioxyméthylène; la concentration initiale du mélange réactionnel en acide formique était réellement de 30 pour 100 au lieu de 67 pour 100 dans les expériences antérieures.

Dans ces conditions, j'ai obtenu les amines N-diméthylées avec d'excellents rendements et les quantités de cétones formées diminuaient fortement et, même le plus souvent, devenaient indosables, comme le montre le tableau suivant :

Concentration initiale du mélange réactionnel en acide formique : 30 pour 100.

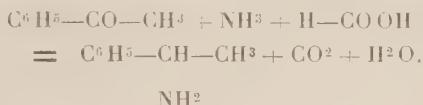
Amines mises en œuvre.	Rendements obtenus (% du rend. théor.).	
	Amine	
	N-diméthylée.	Cétone.
α -phéno-éthylamine.....	80	traces
α -phéno-propylamine	86	1,7
α -phéno-butylamine <i>n.</i>	83	traces
α -phéno-isobutylamine	71	traces

Il est donc permis de conclure que, dans les cas étudiés tout au moins, l'emploi de l'acide formique dilué conduit à de bien meilleurs résultats que ceux obtenus par l'acide formique concentré.

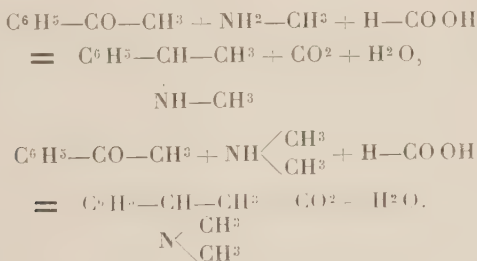
La production des cétones, au cours des réactions décrites,

peut s'expliquer, comme nous l'avons déjà indiqué, en admettant une formation simultanée d'ammoniac; celui-ci, en raison du pouvoir méthylant du milieu, doit passer successivement à l'état de monométhylamine, puis de diméthylamine et enfin de triméthylamine.

Dans cette hypothèse, le mélange en réaction contiendrait, à un moment donné, une cétone en présence d'acide formique et des formiates, soit de monométhyl-, soit de diméthylamine. Or, ce sont là les conditions mêmes dans lesquelles, comme je l'ai déjà indiqué, Wallach a pu, en employant le formiate d'ammonium, transformer l'acétophénone en α -phéno-éthylamine :



Il n'était donc pas impossible que la monométhyl- et la diméthylamine formées de façon transitoire se comportent de même que l'ammoniac et donnent naissance aux dérivés monométhylé (ultérieurement diméthylé par l'action de l'aldéhyde et de l'acide formiques) et diméthylé de l' α -phéno-éthylamine :



A vrai dire, cette réaction, si elle avait lieu, ne semblait devoir se produire que pour une faible part; la méthylation de l'ammoniac, étant donnée la nature du milieu, devant conduire rapidement à la triméthylamine, ne pouvant plus réagir ultérieurement. Cependant, nous n'en avons pas moins cru devoir vérifier l'hypothèse que nous venons de mentionner.

Dans ce but, nous avons fait réagir sur l'acétophénone, en présence d'acide formique, d'une part la monométhylamine et

de l'autre, la diméthylamine. La première tentative nous a permis d'obtenir une quantité assez notable de N-méthyl- α -phéno-éthylamine $C^6H^5-CH(NH-CH^3)-CH^3$; la deuxième ne nous a pas fourni de résultat positif, quelle qu'ait été la concentration de l'acide formique utilisé.

Le dérivé monométhylé formé de la sorte, devant, quand il se trouve en présence d'aldéhyde et d'acide formiques, se transformer en dérivé N-diméthylé, il est possible qu'une partie de l'amine tertiaire qui se forme quand on traite l' α -phéno-éthylamine par l'aldéhyde et l'acide formiques, provienne de l'acétophénone formée accessoirement. Mais cette fraction doit être faible et la plus grande partie de l'amine tertiaire résulte vraisemblablement d'une méthylation directe de l'amine primaire.

Je décrirai d'abord les résultats obtenus dans la méthylation de l' α -phéno-éthylamine et de ses homologues étudiés, par l'aldéhyde formique en solution aqueuse et l'acide formique à 85 pour 100, puis ceux obtenus en recourant à l'emploi du trioxyméthylène et de l'acide formique à 30 pour 100.

I. — MÉTHYLATIONS RÉALISÉES PAR L'ALDÉHYDE FORMIQUE EN SOLUTION AQUEUSE ET L'ACIDE FORMIQUE A 85 POUR 100.

Méthylation de l' α -phéno-éthylamine.

De la N-diméthyl- α -phéno-éthylamine a été préparée à partir de 6g,05 d' α -phéno-éthylamine ($0^{mol},05$), $9^{cm^3},1$ de solution d'aldéhyde formique à 36 pour 100 ($0^{mol},11$) et 21g,50 d'acide formique à 85 pour 100 ($0^{mol},4$).

Nous avons isolé des produits de la réaction 4g,20 d'amine tertiaire bouillant à $74^0,5-75^0,5$ sous 10 mm, ce qui représente un rendement de 58 pour 100.

Bromhydrate. — Il fond à $163^0,5-164^0$ au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : 0g,4492; Ag Br : 0g,3667, soit trouvé : Br 34,73 pour 100. Calculé pour $C^{10}H^{16}NBr$: Br 34,78 pour 100.

Iodométhylate. — Il fond à $148^{\circ},5$ au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : $0^{\circ},2930$; Ag I : $0^{\circ},2352$, soit trouvé : $143,37$ pour 100. Calculé pour $C^{11}H^{18}NI$: $143,64$ pour 100.

Picrate. — Il a été obtenu avec un rendement de 85 pour 100 et fond à 135° - 136° au bloc Maquenne (corr.).

A côté de l'amine tertiaire, nous avons pu recueillir $0^{\circ},60$ de semicarbazone de l'acétophénone correspondant à un rendement de 6,5 pour 100.

Après cristallisation dans l'alcool, cette semicarbazone fond à 201° - 202° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'azote (Dumas). — Substance : $0^{\circ},1698$; volume d'azote : $36^{cm^3},2$; $H = 760^{mm}$, $t = 19^{\circ}$, soit trouvé : N $24,34$ pour 100. Calculé pour $C^9H^{11}ON^3$: N $23,72$ pour 100.

Une autre méthylation nous a fourni des rendements de 62 pour 100 en amine diméthylée et de 5,5 pour 100 en acétophénone.

Méthylation de l' α -phéno-propylamine.

La méthylation de $13^{\circ},50$ d'amine primaire ($0^{mol},10$) par $18^{cm^3},2$ de solution d'aldéhyde formique à 36 pour 100 ($0^{mol},22$) et 43^g d'acide formique à 85 pour 100 a fourni $11^{\circ},20$ d'amine tertiaire, ce qui représente un rendement de 68 pour 100. Cette amine tertiaire bout à $87^{\circ},5$ - 88° sous 12 - 13^{mm} .

Bromhydrate. — Il fond à 155° - 156° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : $0^{\circ},3215$; Ag Br : $0^{\circ},2461$, soit trouvé : Br $32,60$ pour 100. Calculé pour $C^{11}H^{18}NBr$: Br $32,78$ pour 100.

Iodométhylate. — Il fond à $160^{\circ},5$ - 161° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : $0^{\circ},5460$; Ag I : $0^{\circ},4190$, soit trouvé : $141,46$ pour 100. Calculé pour $C^{12}H^{20}NI$: $141,63$ pour 100.

Picrate. — Il a été obtenu avec un rendement de 90 pour 100 et fond à 167° - $167^{\circ},5$ au bloc Maquenne (corr.).

Nous avons obtenu également 2^g,88 de semicarbazone de la propiophénone, ce qui représente un rendement de 15 pour 100. Purifiée par cristallisation dans l'alcool, cette semicarbazone fond à 180° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'azote (Dumas). — Substance : 0^g,1771; volume d'azote : 34^{cm³}; $H = 751^{mm}$, $t = 18^{\circ}$, soit trouvé : N 21,77 pour 100. Calculé pour $C^{10}H^{13}ON^3$: N 21,98 pour 100.

Méthylation de l' α -phéno-butylamine *n*.

En partant de 14^g,90 d'amine primaire ($0^{mol},10$) nous avons obtenu 9^g,80 d'amine tertiaire, ce qui représente un rendement de 55 pour 100. L'amine tertiaire bout à 105°-106° sous 16-18^{mm}.

Bromhydrate. — Il fond à 136° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : 0^g,6372; Ag Br : 0^g,4637, soit trouvé : Br 30,96 pour 100. Calculé pour $C^{12}H^{20}NBr$: Br 31 pour 100.

Iodométhylate. — Il fond à 154° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : 0^g,8557; Ag I : 0^g,6292, soit trouvé : I 39,72 pour 100. Calculé pour $C^{13}H^{22}NI$: I 39,81 pour 100.

A côté de l'amine tertiaire, nous avons obtenu également de la butyrophénone *n* qui fut caractérisée et dosée par la formation et la pesée de la semicarbazone. Nous avons recueilli 3^g,90 de semicarbazone, ce qui représente un rendement de 18 pour 100. Cristallisée dans l'alcool à 95°, cette semicarbazone fond à 186° au bloc Maquenne (corr.).

Méthylation de l' α -phéno-isobutylamine.

Nous avons obtenu 8^g,05 d'amine tertiaire en méthylant 14^g,90 d'amine primaire, ce qui représente un rendement de 45 pour 100. L'amine tertiaire bout à 113°-114° sous 21-23^{mm}.

Bromhydrate. — Il fond à 165° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : 0g,4120; Ag Br : 0g,3007, soit trouvé : Br 31,05 pour 100. Calculé pour $C^{12}H^{20}NBr$: Br 31 pour 100.

Iodométhylate. — Il fond à 149° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : 0g,5340; Ag I : 0g,3932, soit trouvé : I 39,78 pour 100. Calculé pour $C^{13}H^{22}NI$: I 39,81 pour 100.

A côté de l'amine tertiaire, il se forme également de l'isobutyrophénone. La semicarbazone se formant très imparfaitement, nous avons préféré recueillir la cétone en nature. Nous avons obtenu ainsi 2g,50 d'isobutyrophénone distillant entre 217° et 221° sous la pression atmosphérique, ce qui représente un rendement de 17 pour 100.

II. — MÉTHYLATIONS RÉALISÉES PAR LE TRIOXYMÉTHYLÈNE ET L'ACIDE FORMIQUE A 30 POUR 100.

Méthylation de l' α -phéno-éthylamine.

Nous avons préparé l'amine tertiaire correspondante avec un rendement de 80 pour 100 à partir de 12g,10 d' α -phéno-éthylamine ($0^{mol,10}$), de 6g,60 de trioxyméthylène et de 122g,50 de solution d'acide formique à 30 pour 100. Nous avons obtenu 11g,90 d'amine tertiaire distillant à 74°-75° sous 14^{mm}.

Bromhydrate. — Il fond à 163°-163°5 au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : 0g,9578; Ag Br : 0g,7790, soit trouvé : Br 34,61 pour 100. Calculé pour $C^{10}H^{16}NBr$: Br 34,78 pour 100.

Iodométhylate. — Il fond à 148°5 au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : 0g,6155; Ag I : 0g,4952, soit trouvé : I 43,46 pour 100. Calculé pour $C^{11}H^{18}NI$: I 43,64 pour 100.

Nous avons obtenu également des traces d'acétophénone décelée grâce à son odeur. En essayant de préparer la semicarbazone,

nous n'avons pu obtenir que quelques cristaux impossibles à caractériser.

Le chlorhydrate de la N-diméthyl- α -phéno-éthylamine est notablement soluble dans le benzène, ainsi d'ailleurs que ses homologues. Il distille, sans décomposition apparente, à 167°-169° sous 3^{mm} environ.

La masse résultant de la distillation est séchée à l'étuve sans purification. On dose le chlore dans le produit brut.

Dosage de chlore. — Substance : 0g,6492; Ag Cl : 0g,5019, soit trouvé : Cl 19, 11 pour 100. Calculé pour C¹⁰ H¹⁸ N Cl : Cl 19,13 pour 100.

Méthylation de l' α -phéno-propylamine.

La méthylation de 13g,5 d'amine primaire (0^{mol},10) nous a fourni 14g,15 d'amine N-diméthylée, distillant à 86°-87° sous 13^{mm}, ce qui représente un rendement de 86 pour 100.

Bromhydrate. — Il fond à 156°₅ au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : 0g,3631; Ag Br : 0g,2791, soit trouvé : Br 32,70 pour 100. Calculé pour C¹¹ H¹⁸ N Br : Br 32,78 pour 100.

Iodométhylate. — Il fond à 161° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : 0g,7427; Ag I : 0g,5718, soit trouvé : I 41,59 pour 100. Calculé pour C¹² H²⁰ N I : I 41,63 pour 100.

Au cours de cette méthylation, il se forme de la propiophénone en quantité suffisante pour qu'on puisse la caractériser par la formation de la semicarbazone.

Nous avons recueilli 0g,30 de semicarbazone, ce qui représente un rendement en propiophénone de 1,7 pour 100. Après cristallisation dans l'alcool, cette semicarbazone fond à 179° au bloc Maquenne (corr.).

Méthylation de l' α -phéno-butylamine *n*.

La méthylation de 14g,90 d'amine primaire nous a permis d'obtenir 14g,70 d'amine N-diméthylée, distillant à 100°-102° sous 13^{mm}, ce qui représente un rendement de 83 pour 100.

Bromhydrate. — Il fond à 134° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : $0\text{g},7286$; Ag Br : $0\text{g},5304$, soit trouvé : Br $30,97$ pour 100. Calculé pour $\text{C}^{12} \text{H}^{20} \text{N Br}$: Br 31 pour 100.

Iodométhylate. — Il fond à $152^{\circ},5$ au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : $0\text{g},7162$; Ag I : $0\text{g},5257$, soit trouvé : I $39,65$ pour 100. Calculé pour $\text{C}^{13} \text{H}^{22} \text{N I}$: I $39,81$ pour 100.

Il se forme également une quantité minime de butyrophénone *n* impossible à caractériser par la formation de la semicarbazone.

Méthylation de l' α -phéno-isobutylamine.

Nous avons obtenu, à partir de $14\text{g},90$ d'amine primaire, $12\text{g},70$ d'amine N-diméthylée distillant à $94^{\circ}-95^{\circ}$ sous $11,5-12\text{mm}$, ce qui représente un rendement de 71 pour 100.

Bromhydrate. — Il fond à $164^{\circ},5$ au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : $0\text{g},4420$; Ag Br : $0\text{g},3217$, soit trouvé : Br $30,97$ pour 100. Calculé pour $\text{C}^{12} \text{H}^{20} \text{N Br}$: Br 31 pour 100.

Iodométhylate. — Il fond à $149^{\circ},5$ au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : $0\text{g},6403$; Ag I : $0\text{g},4708$, soit trouvé : I $39,72$ pour 100. Calculé pour $\text{C}^{13} \text{H}^{22} \text{N I}$: I $39,81$ pour 100.

La quantité d'isobutyrophénone qui se forme est trop faible pour être caractérisée autrement que par son odeur.

Parmi les divers essais tentés en vue de faire réagir sur l'acétophénone, la monométhylamine ou la diméthylamine en présence d'acide formique, seul celui effectué avec la monométhylamine et l'acide formique concentré nous a conduit à la production d'une quantité appréciable de N-monométhyl- α -phéno-éthylamine.

Nous avons chauffé à l'ébullition à reflux pendant 30 heures, 12g d'acétophénone ($0^{\text{mol}},10$) avec $13\text{g},50$ de chlorhydrate de monométhylamine ($0^{\text{mol}},20$), 14g de formiate de sodium ($0^{\text{mol}},20$) et 15g d'acide formique à 96 pour 100.

L'isolement des produits de la réaction, effectué en suivant le même mode opératoire que précédemment, nous a permis de retrouver 6g,50 d'acétophénone n'ayant pas réagi, se présentant sous la forme d'une huile distillant à 197°-200° sous la pression atmosphérique. Nous avons isolé, de plus, 2g,85 de monométhyl- α -phéno-éthylamine, ce qui représente un rendement de 21 pour 100. Cette amine secondaire est une huile distillant à 186°-188° sous la pression atmosphérique.

Bromhydrate. — Il a été préparé par action directe de l'acide bromhydrique sur la base libre. Cristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther, il se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, fusible à 121°,5-122°,5 au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : 0g,5467; Ag Br : 0g,4766, soit trouvé : Br 37,09 pour 100. Calculé pour $C^9 H^{14} N Br$: Br 37,03 pour 100.

Le mécanisme des réactions de méthylations d'amines primaires qui viennent d'être étudiées, comporte vraisemblablement, comme nous l'avons indiqué, deux phases principales. Dans une première phase, l'aldéhyde et l'acide formiques, réagissant sur l'amine primaire mise en œuvre, produisent une première méthylation à l'azote, ce qui conduit à l'amine secondaire N-monométhylée. Celle-ci, dans une seconde phase, est méthylée à son tour et donne naissance finalement à l'amine tertiaire N-diméthylée accompagnée de la cétone correspondante en proportion très variable.

Ces réactions n'apportaient aucune indication permettant de savoir si la cétone décelée était formée aux dépens de l'amine primaire employée, ou de l'amine secondaire, terme intermédiaire de la réaction.

Dans le but de répondre à cette question, j'ai procédé à la méthylation par l'aldéhyde et l'acide formiques, des amines secondaires N-monométhylées correspondant aux amines primaires dont la méthylation vient d'être décrite. Dans ces essais, j'ai recouru à l'emploi d'aldéhyde formique en solution aqueuse et d'acide formique à 85 pour 100, me plaçant ainsi dans les conditions expérimentales qui semblent favoriser le plus la production

de cétones. L'amine servant de point de départ étant déjà N-mono-méthylée, la quantité d'aldéhyde formique employé fut réduite de moitié.

Ces réactions m'ont permis d'obtenir les amines tertiaires N-diméthylées avec d'excellents rendements, accompagnées de traces seulement des cétones correspondantes. Celles-ci ne purent être identifiées que par leur odeur, car, dans tous les cas étudiés, la quantité de cétone formée était insuffisante pour tenter une identification.

On peut donc admettre, qu'au cours de la méthylation d'amines primaires par l'aldéhyde et l'acide formiques, au moins pour les cas étudiés, la cétone accompagnant l'amine N-diméthylée se forme principalement aux dépens de l'amine primaire.

III. — MÉTHYLATIONS PAR L'ALDÉHYDE FORMIQUE EN SOLUTION AQUEUSE ET L'ACIDE FORMIQUE A 85 POUR 100 DE LA N-MÉTHYL- α -PHÉNO-ÉTHYLAMINE ET DE QUELQUES-UNS DE SES HOMOLOGUES.

Méthylation de la N-méthyl- α -phéno-éthylamine.

La méthylation de 6^g,75 d'amine secondaire ($0^{\text{mol}},05$) nous a permis d'obtenir 5^g,80 d'amine N-diméthylée distillant à 88°-89° sous 23-25^{mm}, ce qui représente un rendement de 77 pour 100.

Bromhydrate. — Il fond à 163° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : 0^g,4525; Ag Br : 0^g,3685, soit trouvé : Br 34,65 pour 100. Calculé pour $C^{10}H^{16}NBr$: Br 34,78 pour 100.

Iodométhylate. — Il fond à 149°-149°₅ au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : 0^g,6610; Ag I : 0^g,5327, soit trouvé : I 43,54 pour 100. Calculé pour $C^{11}H^{18}NI$: I 43,64 pour 100.

Les traces d'acétophénone formée dans cette réaction n'ont pu être décelées que par son odeur.

Méthylation de la N-méthyl- α -phéno-propylamine.

La méthylation de 14^g,90 d'amine secondaire nous a fourni 14^g,60 d'amine N-diméthylée, distillant à 94°-95° sous 19-20^{mm}, ce qui représente un rendement de 89 pour 100.

Bromhydrate. — Il fond à 155° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : 0^g,4487; Ag Br : 0^g,3451, soit trouvé : Br 32,72 pour 100. Calculé pour C¹¹ H¹⁸ N Br : Br 32,78 pour 100.

Iodométhylate. — Il fond à 162° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : 0^g,3639; Ag I : 0^g,2785, soit trouvé : I 41,34 pour 100. Calculé pour C¹² H²⁰ N I : I 41,63 pour 100.

Nous n'avons obtenu que des traces de propiophénone.

Méthylation de la N-méthyl- α -phéno-butylamine n.

La méthylation de cette amine secondaire nous a fourni l'amine tertiaire correspondante avec un rendement de 85 pour 100. L'amine tertiaire bout à 109°-110° sous 21-22^{mm}.

Bromhydrate. — Il fond à 135° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : 0^g,5082; Ag Br : 0^g,3703, soit trouvé : Br 31 pour 100. Calculé pour C¹² H²⁰ N Br : Br 31 pour 100.

Iodométhylate. — Il fond à 153° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : 0^g,7841; Ag I : 0^g,5742, soit trouvé : I 39,56 pour 100. Calculé pour C¹³ H²² N I : I 39,81 pour 100.

La quantité de butyrophénone qui se forme au cours de cette réaction est très faible.

Méthylation de la N-méthyl α -phéno isobutylamine.

Nous avons obtenu, en méthylant 8^g,15 d'amine secondaire (0^{mol},05), 6^g,65 d'amine tertiaire, distillant à 108°-109° sous 18-20^{mm}, ce qui représente un rendement de 77 pour 100.

Bromhydrate. — Il fond à 165° au bloc Maquenne (corr.).

Dosage de brome. — Substance : 0g,3665; Ag Br : 0g,2684, soit trouvé : Br 31,16 pour 100. Calculé pour $C^{12} H^{20} N Br$: Br 31 pour 100.

Iodométhylate. — Il fond à 150° - $150^{\circ},5$ au bloc Maquenne (corr.).

Dosage d'iode. — Substance : 0g,6905; Ag I : 0g,5083, soit trouvé : I 39,77 pour 100. Calculé pour $C^{13} H^{22} N I$: I 39,81 pour 100.

Il se forme des traces d'isobutyrophénone.

CONCLUSIONS.

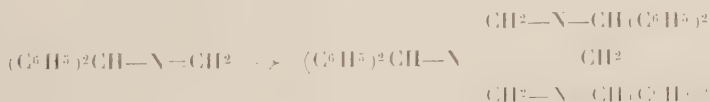
De l'ensemble des faits exposés au cours de ce travail, il est possible de déduire les conclusions suivantes :

I. Les amines primaires de la forme $C^6H^5 - CH(R) - NH^2$ (R représentant un radical acyclique) peuvent être obtenues avec de bons rendements en réduisant les oximes correspondantes par l'alcool absolu et le sodium. Il en est de même de la benzhydrylamine.

Nous avons préparé de la sorte les amines suivantes :

α -phéno-éthylamine;
 α -phéno-propylamine;
 α -phéno-butylamine *n*;
 α -phéno-isobutylamine;
 Benzhydrylamine.

II. L'aldéhyde formique en solution aqueuse réagit sur l' α -phéno-éthylamine libre et ses homologues, en donnant naissance à des corps qui n'ont pu être obtenus cristallisés, mais représentent probablement une forme polymérique du dérivé méthylénique $C^6H^5 - CH(R) - N = CH^2$ formé en premier lieu. La benzhydrylamine conduit, par contre, à un corps cristallisé : la méthylène-benzhydrylamine existant vraisemblablement sous la forme saturée trimère hexahydrotriazinique



III. La méthylation à l'azote des quatre α -phéno-alcoylamines précédentes, effectuée selon la méthode d'Eschweiler-Koeppen, c'est-à-dire en chauffant la solution aqueuse de leurs chlorhydrates avec l'aldéhyde formique, permet d'obtenir les amines N-diméthylées avec des rendements médiocres, accompagnées des cétones correspondantes en quantités variant de 1 pour 100 pour l'acétophénone à 27 pour 100 pour l'isobutyrophénone.

Dans les mêmes conditions, le chlorhydrate de benzhydrylamine permet d'obtenir la N-diméthylbenzhydrylamine avec un rendement de 43 pour 100 et une quantité très importante de benzophénone (50 pour 100). Il y a donc, pour des conditions opératoires identiques, une différence assez considérable de rendement en cétone due vraisemblablement à la présence des deux groupes C^6H^5 dans la benzhydrylamine.

IV. Lorsqu'on emploie comme réactif méthylant, le mélange d'aldéhyde et d'acide formiques, les résultats obtenus sont analogues aux précédents, qualitativement tout au moins.

Dans chacun des cas étudiés, l'amine tertiaire formée est accompagnée, ici encore, de la cétone correspondante. Mais la proportion de cette dernière est très notablement abaissée par l'emploi d'acide formique à une dilution telle que sa concentration dans le mélange initial soit voisine de 30 pour 100.

Cette concentration initiale en acide formique semble donc être la plus avantageuse pour l'application du procédé de méthylation où interviennent à la fois l'aldéhyde formique et l'acide formique.

V. Les amines secondaires déjà monométhylées à l'azote et correspondant aux amines primaires précédentes soumises à l'action de l'aldéhyde formique et de l'acide formique concentré, se transforment en dérivés N-diméthylés avec d'excellents rendements. Les amines tertiaires obtenues ne sont accompagnées que de traces des cétones correspondantes, contrairement à ce que l'on observe lorsque l'amine mise en œuvre est l'amine primaire. Les cétones décelées au cours des méthylations effectuées sur les amines primaires par l'aldéhyde formique et l'acide formique

concentré semblent donc se former principalement aux dépens des amines primaires mises en œuvre.

Vu, bon à imprimer :

Paris, le 1932.

LE PRÉSIDENT DE THÈSE,
A. BÉHAL.

Vu :

Paris, le 1932.

LE DOYEN DE LA FACULTÉ,
PAUL GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :

Paris, le 1932.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.



TABLE DES MATIÈRES.

	Pages.
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I. — <i>Préparation d'amines primaires</i> $C_6H_5 - CH_2R - NH_2$	19
A. Préparation des oximes.....	19
B. Réduction des oximes.....	24
C. Action de l'aldéhyde formique sur les amines primaires obtenues.....	29
CHAPITRE II. — <i>Méthylation de quelques α-phéno-alcoylamines par l'action de l'aldéhyde formique sur leurs chlorhydrates en solution aqueuse.</i>	35
CHAPITRE III. — <i>Méthylation de quelques α-phéno-alcoylamines par l'action de l'aldéhyde formique et de l'acide formique.....</i>	49
A partir de l'amine primaire :	
I. Par l'aldéhyde formique en solution aqueuse et l'acide formique à 85 pour 100.....	54
II. Par le trioxyméthylène et l'acide formique à 30 pour 100...	57
III. A partir de l'amine N-monométhylée par l'aldéhyde formique en solution aqueuse et l'acide formique à 85 pour 100.....	61
CONCLUSIONS.....	65

PARIS. — IMPRIMERIE GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}

Quai des Grands-Augustins, 55

95565-32

PARIS — IMPRIMERIE GAUTHIER-VILLARS ET C^e
95565 Quai des Grands-Augustins, 55.
